



CSA781769

Organización y
Digitalización CSA

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OK

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

09-4175254. TÍTULO **"DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO CARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO"**51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 453/02**71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

Censura, No pago excludido
IN. 14-07-2009Completado 4 Feb
28-05-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041752-00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:40:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

FORMULARIO ÚNICO 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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

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 5°, 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: FORD, Rhonan; MATHER, Andrew y METE, Antonio.

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004350

Fecha: 13/11/07

Publicación Internacional No. WO 2008/059245 A1

Fecha: 22/05/08

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO CARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 453/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

14/11/06

11/12/06

(31) Número de Solicitud

60/865,667

60/869,384

⑨

Comprobante de Pago No. 09-25,790

Fecha: 1 de Abril de 2009

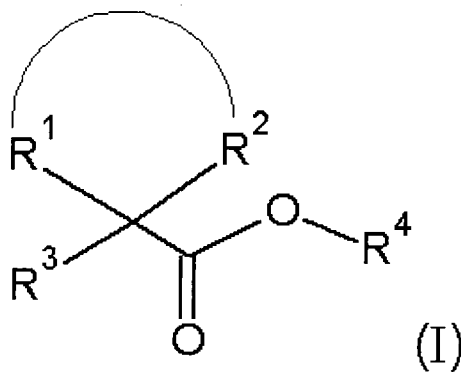
10

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)
- ☐ 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 y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,790
-FECHA : ABRIL 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041752- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:40:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLCCEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464066	01/04/2009	36,635,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

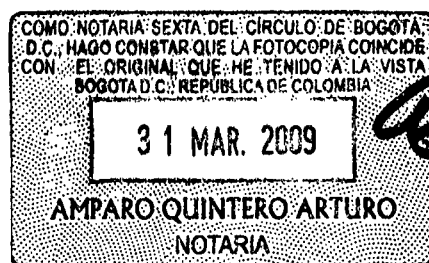
Certificación Notarial

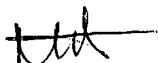
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

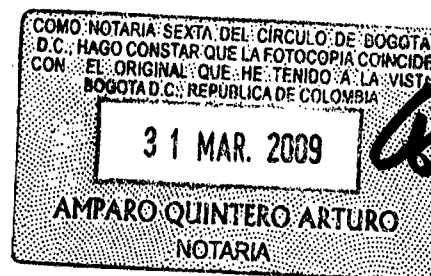
Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Marta Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICARDO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

31 MAR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de , AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of , AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

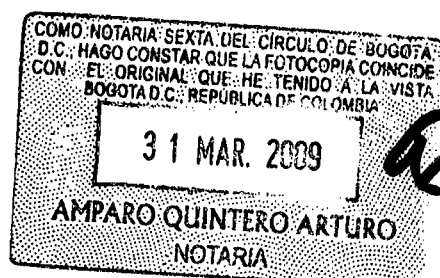
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesham
Wiltshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No **G479981**

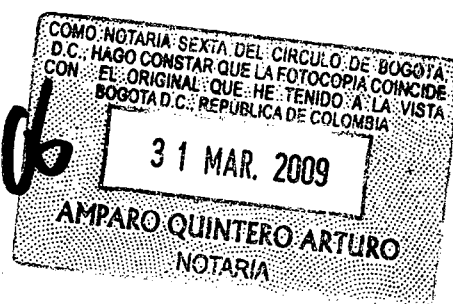
9. Stamp:
timbre:

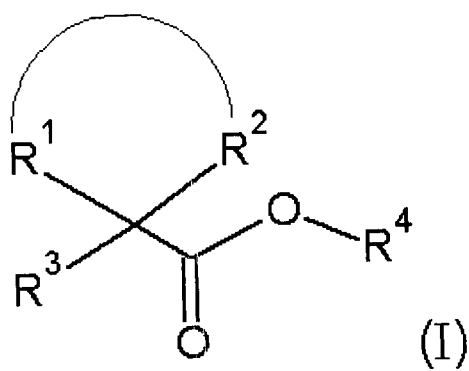
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2007/004350

ARTE FINAL (1)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

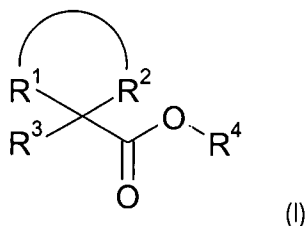
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 453/02
(22) Fecha de solicitud: 24-04-09	(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/865,667 14-11-06 US 60/869,384 11-12-06 US	(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; MATHER, Andrew y METE, Antonio.
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-09	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-07 No. de solicitud: PCT/GB2007/004350	Fecha: 22-05-08 N° publicación: WO 2008/059245 A1
(54) Título: DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO CARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I),

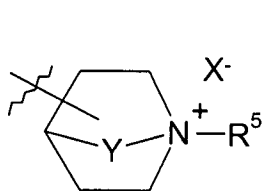


donde

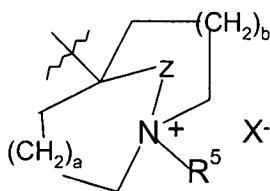
R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₆ alquil), N(C₁₋₆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

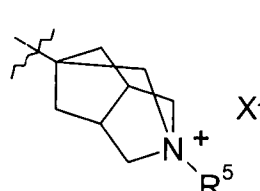
R⁴ representa un grupo de la fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



(II),



(IIIa),



(IIIb),

donde

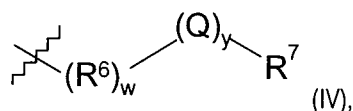
Y es -CH₂-, -CH₂CH₂-o-CH₂CH₂CH₂- y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en la posición 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-\text{CH}_2-$;

R^5 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 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquil) y $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquil) $_2$;

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

Q representa O, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, NR^8 , $-\text{CONR}^8-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{CO}-$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ 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 halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alquil), $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquil) $_2$, un grupo cíclico Cyc^2 y $-\text{OCyc}^2$; y R^7 puede adicionalmente representar hidrógeno cuando Q representa O, NR^8 , $-\text{CONR}^8-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etinileno;

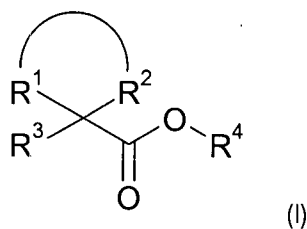
Cyc^1 y Cyc^2 cada uno independientemente representa aril, heteroaril, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, 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 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquil) y $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 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 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquil) y $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquil) $_2$; y

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 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquil) y $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 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 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;

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

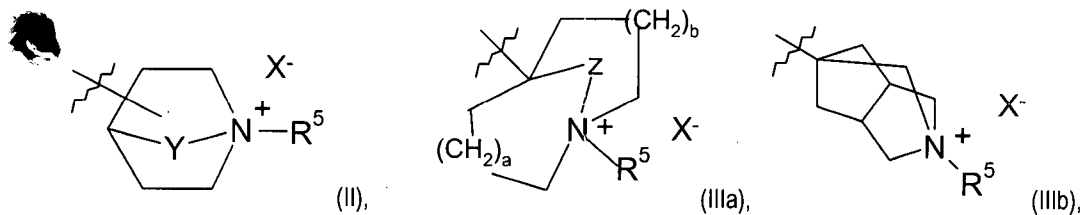


donde

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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$, $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$ 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 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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$ y $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$;

R^4 representa un grupo de la fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



donde

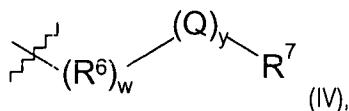
Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en la posición 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-CH_2-$;

R^5 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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$ y $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$;

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 halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alquil})$, $N(C_{1-4} \text{ alquil})_2$, 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 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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$ y $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$;

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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$ y $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$; y

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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$ y $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$; 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 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;

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

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-04-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 453/02

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; MATHER, Andrew y METE, Antonio.

(74) Apoderado: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/865,667	14-11-06	US
	60/869,384	11-12-06	US

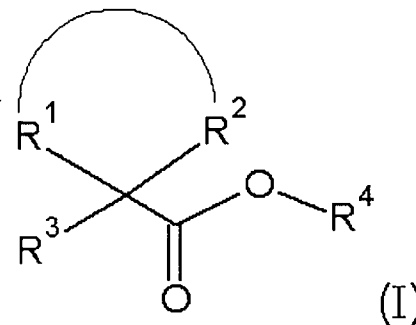
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-07
No. de solicitud: **PCT/GB2007/004350**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **22-05-08**

No. Publicación : **WO 2008/059245 A1**



(54) Título:

DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO CARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

(57) Resumen:

CONTINUA AL RESPALDO ...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004350A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D453/02 A61K31/439

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)
C07D 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.R. MIKHLINA ET AL: "Synthesis and cholinolytic properties of esters of 3-hydroxyquiniclidine" Pharmaceutical Chemistry Journal, vol. 15, no. 8, 1981, pages 5169-572, XP002469746 NeKluwer Academic Publishers-Consultants Bureau abstract; example IX -----	1-17
A	WO 2006/048225 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PRESS NEIL JOHN [GB]; COL) 11 May 2006 (2006-05-11) claims 1,8-12 -----	1-17
A	US 2002/169208 A1 (DRUZGALA PASCAL [US]) 14 November 2002 (2002-11-14) claims 1,15; example 7 ----- -/-	1-17

☒ 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2008

Date of mailing of the international search report

03/03/2008

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

VOYIAZOGLU, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/004350

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2 404 588 A (HENRY MARTIN ET AL) 23 July 1946 (1946-07-23) column 1, line 1 - line 11; claim 1; example 8 -----	1-17
A	WO 98/04517 A (PHARMACIA & UPJOHN AB [SE]; AAKERBLOM EVA [SE]; HARALDSSON MARTIN [SE]) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application claims 1,18,20,22 -----	1-17
A	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002469597 Database accession no. BRN:1558578 & Boll. Chim. Farm. 103,1964,576-582 abstract -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004350

Box No. 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 claim 15 is 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004350

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006048225 A	11-05-2006	AR 054090 A1 AU 2005300710 A1 CA 2583237 A1 CN 101056634 A EP 1811999 A1 KR 20070073849 A	06-06-2007 11-05-2006 11-05-2006 17-10-2007 01-08-2007 10-07-2007
US 2002169208 A1	14-11-2002	NONE	
US 2404588 A	23-07-1946	NL 62140 C	
WO 9804517 A	05-02-1998	AU 724563 B2 AU 3790597 A BG 103207 A BR 9710614 A CA 2261692 A1 CN 1226886 A EE 9900034 A EP 0923536 A1 JP 2000515881 T KR 20000029703 A NO 990335 A NZ 333798 A PL 331384 A1 SK 4699 A3 TR 9900185 T2 US 6124354 A	28-09-2000 20-02-1998 29-10-1999 11-01-2000 05-02-1998 25-08-1999 16-08-1999 23-06-1999 28-11-2000 25-05-2000 29-03-1999 25-08-2000 05-07-1999 10-04-2000 21-04-1999 26-09-2000

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 May 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/059245 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 453/02 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)

Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **METE, Antonio** [IT/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2007/004350

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:

13 November 2007 (13.11.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/865,667 14 November 2006 (14.11.2006) US
60/869,384 11 December 2006 (11.12.2006) US(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

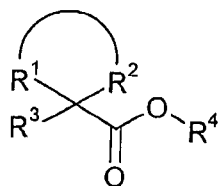
(75) Inventors/Applicants (for US only): **FORD, Rhonan** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **MATHER, Andrew** [GB/GB]; AstraZeneca R & D

(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, MT, 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).

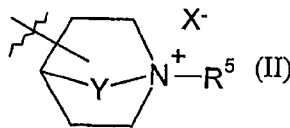
Published:

— with international search report

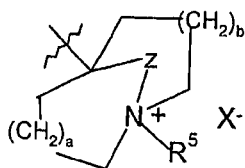
(54) Title: QUINICLIDINE DERIVATIVES OF (HETERO) ARYLCYCLOHEPTANECARBOXYLIC ACID AS MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS



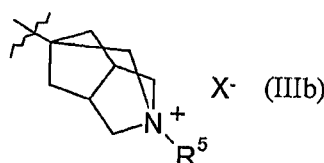
(I)



(II)



(IIIa)



(IIIb)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I) wherein R⁴ is a group of formula (II) or (IIIa) or (IIIb) and R¹, R², R³, R⁵, a, b and X are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing pharmaceutical compositions, their use in therapy and intermediates of use in their preparation (I), (II), (IIIa), (IIIb).

WO 2008/059245 A1

**DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO
CARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 La invención provee compuestos de fórmula (I) en donde R^4 es un grupo de fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb) y R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , a, b y X son tal y como se definen en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar composiciones farmacéuticas, sus usos en terapia e intermediarios de uso en su preparación (I), (II), (IIIa), (IIIb).

DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO CARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

La presente invención se relaciona con ésteres de alquil sustituidos con cicloalquil de amino alcoholes policíclicos, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar composiciones farmacéuticas, su uso en terapia y productos intermedios usados en su preparación.

Los receptores muscarínicos son una familia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) que tienen cinco miembros en la familia M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. De los cinco subtipos muscarínicos, tres (M₁, M₂ y M₃) son conocidos por ejercer efectos fisiológicos en el tejido del pulmón humano.

Los nervios parasimpáticos son la vía principal para reflejar la broncoconstricción en las vías respiratorias humanas y median el tono de las vías respiratorias mediante la liberación de acetilcolina en los receptores muscarínicos. El tono de las vías respiratorias es mayor en pacientes con trastornos respiratorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y por esta razón los antagonistas del receptor muscarínico han sido desarrollados para su uso en el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias.

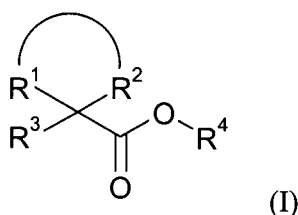
Los antagonistas del receptor muscarínico, a menudo llamados anticolinérgicos en la práctica clínica, han ganado amplia aceptación como una terapia de primera línea para individuos con COPD, y su uso ha sido extensamente revisado en la literatura (por ejemplo, Lee y otros, Current Opinion in Pharmacology 2001,1, 223–229).

Cuando se usan para tratar trastornos respiratorios, los antagonistas del receptor muscarínico son típicamente administrados por inhalación. Sin embargo, cuando son administrados por inhalación una proporción significativa del antagonista del receptor muscarínico es a menudo absorbida en la circulación sistémica resultando en efectos secundarios reportados como la boca seca. Adicionalmente, la mayoría de los antagonistas muscarínicos tienen una duración de acción relativamente corta requiriendo que sean administrados varias veces al día. Un régimen de dosificación múltiple diario de este tipo no es solamente inadecuado para el paciente sino que también crea un riesgo significativo de tratamiento inadecuado debido a la no complacencia del paciente asociada con la frecuente repetición del programa de dosificación.

Por lo tanto sigue existiendo una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los receptores muscarínicos. En particular, existe una necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que tengan alta potencia y efectos secundarios sistémicos reducidos cuando son administrados por inhalación. Además existe una necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que exhiban una larga duración de acción cuando son dosificados por inhalación, y que puedan administrarse una o dos veces al día.

La WO 98/04517 describe ésteres carboxílicos de arilciclopropano, arilciclobutano, arilciclopentano y arilciclohexano que tienen actividad antimuscarínica en el músculo liso de la vejiga urinaria.

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

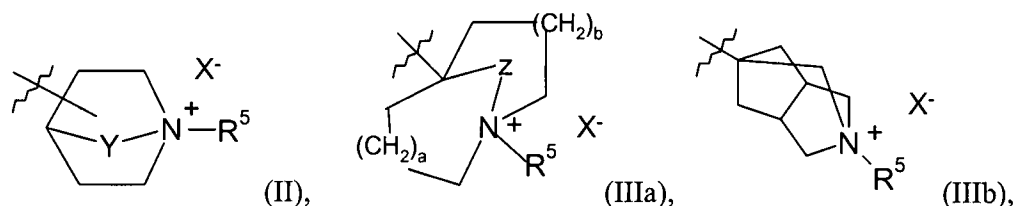


donde

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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$, $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$ 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 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 , $NH(C_{1-6} \text{ alquil})$ y $N(C_{1-6} \text{ alquil})_2$;

R^4 representa un grupo de la fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



donde

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en la posición 3 ó 4;

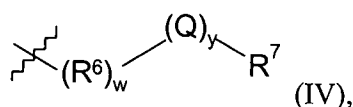
5 a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-\text{CH}_2-$;

R^5 representa un grupo de la fórmula (IV)

10



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 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquil) y $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquil)₂;

15

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

Q representa O, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, NR^8 , $-\text{CONR}^8-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{CO}-$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etinileno;

R^7 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo C_{1-4} alquil, dicho grupo C_{1-4} alquil puede

20

ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alquil), $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquil)₂, un grupo cíclico Cyc^2 y $-\text{OCyc}^2$; y R^7 puede adicionalmente representar hidrógeno cuando Q representa O, NR^8 , $-\text{CONR}^8-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etinileno;

Cyc^1 y Cyc^2 cada uno independientemente representa aril, heteroaril, un anillo

25

carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, 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, C₁₋₆ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₆ alquil) y N(C₁₋₆ alquil)₂; R⁸ representa hidrógeno o C₁₋₆ alquil; R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser
5 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; y R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser
10 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; o cualquiera de R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ o R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al cual están los dos 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 C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil
15 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil;
y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Los compuestos de la fórmula (I) comprenden un anión X asociado con la carga positiva
20 en el átomo de nitrógeno cuaternario. El anión X puede ser cualquier anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (por ejemplo bivalente). En una realización de la invención X puede ser un anión de un ácido mineral, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato o fosfato; o un anión de un ácido orgánico adecuado, por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato,
25 metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato o napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato) (por ejemplo un heminaadisilato).

Será entendido que algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Debe ser entendido que la
30 presente invención abarca todas esas formas solvatadas. Algunos compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Será entendido que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y

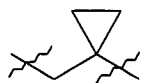
mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención.

En el contexto de la presente descripción el término 'Heteroaril' denota sistemas de anillos aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye anillos heteroaromáticos monocíclicos y bicíclicos. Los ejemplos de anillos heteroaril de 5 a 6 miembros de acuerdo con la presente invención incluyen tienil, furanil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, oxazolil, oxadiazolil, imidazolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil y triazolil. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillos bicíclicos fusionados donde ambos anillos son aromáticos o, como alternativa, un anillo es aromático y el otro anillo no es aromático. En sistemas de anillos bicíclicos fusionados 6,6 ó 6,5 donde un anillo es aromático y el otro anillo no es aromático, el anillo no aromático puede ser sustituido por oxo (=O) de manera que una funcionalidad cetona, amida o urea sea formada en el anillo. A menos que otra cosa sea declarada, los grupos heteroaril pueden ser unidos a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos heteroaril de 5 a 6 miembros de acuerdo con la presente invención incluyen tienil, furanil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tiazolil, oxazolil, oxadiazolil, imidazolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil y triazolil. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen indolil, indazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil y quinoxalinil.

El término 'Anillo heterocíclico alifático' denota anillos monocíclicos y bicíclicos no aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de anillos heterocíclicos alifáticos de 4 a 8 miembros de acuerdo con la presente invención incluyen pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, homopiperazinil, homopiperidinil y azetidil.

Aril denota anillos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo fenil o naftil. El término 'anillo carbocíclico alifático' denota anillos carbocíclicos no aromáticos, monocíclicos y bicíclicos. Los ejemplos de anillos carbocíclicos alifáticos de 3 a 8 miembros son ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil. El término cicloalquil denota anillos carbocíclicos monocíclicos saturados. Los grupos cicloalquil son monocíclicos, por ejemplo ciclopentil o ciclohexil. El halógeno es por ejemplo, fluoro, cloro o bromo.

A menos que otra cosa sea declarada, en el contexto de la presente descripción las mitades y los grupos alquil pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen, por ejemplo, metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil o *tert*-butil. El término alquileo denota grupos alquil bivalentes, por ejemplo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. En el contexto de la presente descripción los grupos alquileos pueden incorporar anillos cicloalquil, por ejemplo, un ejemplo de un C_4 alquileo es

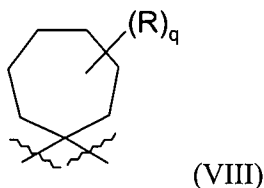


En el contexto de la presente descripción, cuando se declara que un grupo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes el grupo puede ser no sustituido o sustituido; cuando es sustituido el grupo será generalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. En general, una mitad hidroxil no estará unida a un átomo de carbono que sea adyacente a un átomo de nitrógeno.

En una realización de la invención, R^1 y R^2 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, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alquil), $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquil) $_2$ y C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

En una realización de la invención, R^1 y R^2 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 C_{1-4} alquil.

En una realización de la invención, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un grupo de la fórmula (VIII)



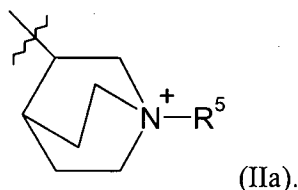
(VIII)

- donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y cada R independientemente representa halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂ y C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil. Cuando el anillo cicloalquil es sustituido por más de un
- 5 sustituyente R, los átomos de carbono en el anillo cicloalquil pueden opcionalmente portar uno o más sustituyentes. En un aspecto adicional de esta realización q es 0, 1 ó 2; y cada R independientemente representa halógeno, hidroxil o C₁₋₄ alquil. En aún un aspecto adicional de esta realización, q es 0.
- 10 En una realización de la invención R³ representa fenil o tienil, dicho fenil o tienil 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. En un aspecto adicional de esta
- 15 realización, R³ representa fenil o tienil, dicho fenil o tienil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃. En aún un aspecto adicional de esta realización, R³ representa un fenil insustituido o tienil insustituido.
- 20 En una realización de la invención R³ 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. En un aspecto adicional de esta realización, R³
- 25 representa fenil, dicho fenil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃. En aún un aspecto adicional de esta realización R³ representa un fenil insustituido.
- 30 En una realización de la invención, R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo cicloalquil de 7 miembros insustituido, y R³ representa fenil insustituido.

En una realización de la invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (II).

En una realización de la invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (II), Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y la sustitución en el anillo en el grupo (II) está en la posición 3.

- 5 En una realización de la invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (IIa),

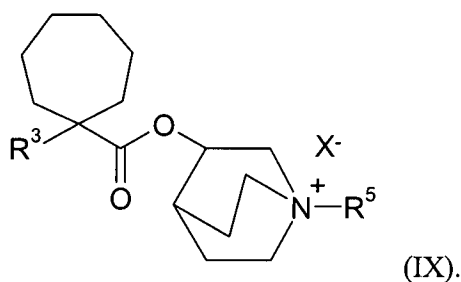


En una realización de la invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (IIIa).

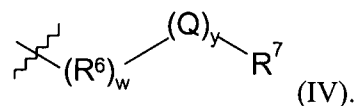
- 10 En una realización de la invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (IIIa), a es 1, y b es 1.

En una realización de la invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (IIIb).

- 15 En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IX), donde R^3 representa fenil o tienil y R^5 y X son como se definió en la fórmula (I)



En los compuestos de la fórmula (I), R^5 representa un grupo de la fórmula (IV)



20

En una realización de la invención w es 0 y y es 0.

En una realización de la invención w es 1 y R^6 representa C_{1-4} alquileo.

En una realización de la invención w es 1, R^6 representa C_{1-4} alquileo, y y es 0.

En una realización de la invención, w es 1, R⁶ representa C₁₋₄ alquileo, y es 1 y Q representa O, -CONH- o -C(O)O-.

En una realización de la invención w es 1, R⁶ representa C₁₋₄ alquileo, y es 1 y Q representa O o -CONH-.

5 En una realización de la invención, w es 1, R⁶ representa C₁₋₄ alquileo, y es 1 y Q representa -CONH- o -C(O)O-.

En una realización de la invención, R⁷ representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo C₁₋₄ alquil opcionalmente sustituido por un grupo cíclico Cyc².

10

En una realización de la invención Cyc¹ y Cyc² representan fenil o un heteroaril de 5 a 6 miembros, cuyo fenil o heteroaril de 5 a 6 miembros 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, fenil y C₁₋₄ alquil, cuyo fenil o C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil. Los ejemplos de grupos heteroaril de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolil y furanil.

15

En una realización de la invención Cyc¹ representa fenil, naftil, un heteroaril de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, dicho fenil, naftil, heteroaril de 5 ó 6 miembros o anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros 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, fenil y C₁₋₄ alquil, dicho fenil o C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil. Los ejemplos de grupos heteroaril de 5 ó 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolil, pirazinil, piridazinil y furanil. Los ejemplos de anillos heterocíclicos alifáticos de 4 a 8 miembros de acuerdo con esta realización incluyen pirrolidinil y morfolinil.

20

25

En una realización de la invención Cyc² representa fenil o un heteroaril de 5 a 6 miembros, cuyo fenil o heteroaril de 5 a 6 miembros 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, fenil y C₁₋₄ alquil, cuyo fenil o C₁₋₄ alquil

30

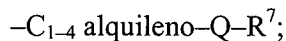
puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil. Los ejemplos de grupos heteroaril de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolil y furanil.

5 En una realización de la invención, R^5 representa C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil, naftil, furanil, tienil y fenoxi, dicho grupo C_{1-4} alcoxi, fenil, naftil, furanil, tienil o fenoxi puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, ciano, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)₂, OCF_3 y C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

15 En una realización de la invención, R^5 representa C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, fenil, furanil y fenoxi, dicho grupo fenil, furanil o fenoxi puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)₂, OCF_3 y C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

25 En una realización de la invención, R^5 representa C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por fenil, furanil o fenoxi, dicho grupo fenil, furanil o fenoxi puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-4} alquil, OMe, CF_3 y OCF_3 .

En una realización de la invención, R^5 representa



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

30 R^7 representa hidrógeno, 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 halógeno, hidroxil, fenil y fenoxi, dicho 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, dicho fenil y C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

- 10 En una realización de la invención, R⁵ representa -C₁₋₄ alquileo-Q-Cyc¹;
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, dicho fenil o C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente
15 seleccionados de halógeno e hidroxil. Los ejemplos de un heteroaril de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolil, pirazinil y piridazinil.

- En una realización de la invención, R⁵ representa -CH₂-Q-Cyc¹;
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, dicho fenil o C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente
20 seleccionados de halógeno e hidroxil. Los ejemplos de un heteroaril de 5 ó 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolil, pirazinil y piridazinil.

- 25 En una realización de la invención, R⁵ representa -CH₂-Q-Cyc¹;
donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroaril de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquil. Los ejemplos de un heteroaril de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolil, pirazinil y piridazinil.

- 30 En una realización de la invención, R⁵ representa -C₁₋₄ alquileo-Q-Cyc¹;

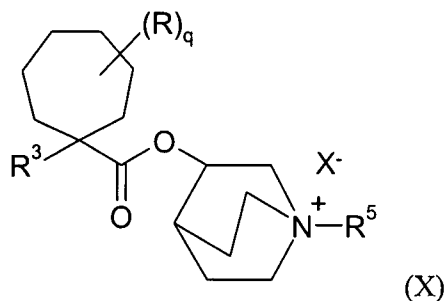
donde Q es $-\text{CONH}-$; Cyc¹ es un heteroaril de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y C₁₋₄ alquil. Un ejemplo de un heteroaril de 5 miembros de acuerdo con esta realización es isoxazolil.

5 En una realización de la invención, R⁸ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil. En una realización de la
10 invención, R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa C₁₋₄ alquil.

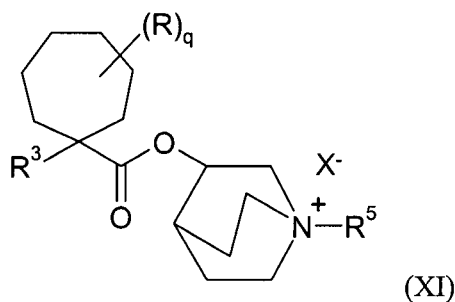
En una realización de la invención, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
15 independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil. En una realización de la invención, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁₋₄ alquil.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (X)



20 donde q es 0, 1 ó 2; cada R independientemente representa halógeno, hidroxil o C₁₋₄ alquil; R³ representa fenil, dicho fenil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃; R⁵ representa C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente
25 sustituido por fenil, furanil o fenoxi, dicho grupo fenil, furanil o fenoxi puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XI)



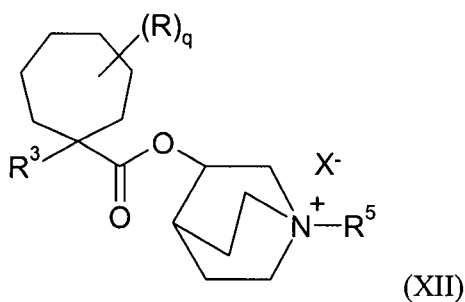
donde q es 0, 1 ó 2; cada R independientemente representa halógeno, hidroxil o C₁₋₄ alquil;

5 R³ representa fenil, dicho fenil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃;

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, 10 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;

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

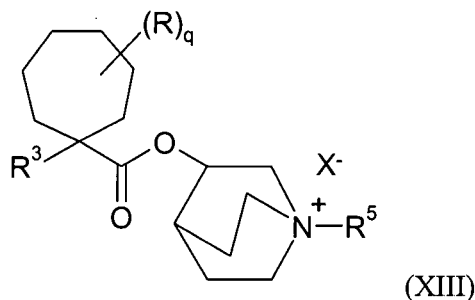
Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XII)



20 donde q es 0, 1 ó 2; cada R independientemente representa halógeno, hidroxil o C₁₋₄ alquil; R³ representa fenil, dicho fenil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃; R⁵ representa -C₁₋₄ alquileo-Q-Cyc¹; donde Q es -CONH-; Cyc¹ es a

heteroaril de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y C₁₋₄ alquil; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XIII)



donde q es 0, 1 ó 2; cada R independientemente representa halógeno, hidroxil o C₁₋₄ alquil;

R³ representa fenil, dicho fenil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alquil, OMe, CF₃ y OCF₃;

R⁵ representa -C₁₋₄ alquileo-Q-R⁷;

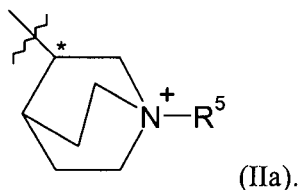
Q es O, -CONH- o -C(O)O-;

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

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

Los compuestos de la presente invención donde R⁴ representa un grupo de la fórmula (IIa) contienen un centro quiral en la posición 3 en el anillo quinuclidinil, es decir en la posición marcada con un asterisco (*) en la representación de la fórmula (IIa) aquí a continuación.



En una realización de la presente invención, R^4 representa un grupo de la fórmula (IIa) donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinil es (R), como es designado por el sistema Cahn–Ingold–Prelog. El estereoisómero (R) de esta
5 realización puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (S). Por ejemplo, el estereoisómero (R) puede estar presente en una mezcla racémica (1:1) con el estereoisómero (S). Sin embargo, un aspecto adicional de esta realización proporciona un compuesto ópticamente puro de la fórmula (I) donde R^4 representa un grupo de la fórmula
10 (IIa) y donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinil es (R).

En el contexto de la presente descripción, el término ópticamente puro es definido en cuanto al exceso enantiomérico (e.e.), el cual es calculado a partir de la relación de la
15 diferencia entre las cantidades de los enantiómeros respectivos presentes y la suma de estas cantidades, expresadas como un porcentaje. Por ejemplo, una preparación que contiene 95% de un enantiómero y 5% de otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de 90% [es decir $(95-5)/(95+5) \times 100$]. Un compuesto ópticamente puro de acuerdo con la presente invención tiene un e.e. de al menos 90%. En una realización de la invención, un
20 compuesto ópticamente puro tiene un e.e. de al menos 95%. En una realización adicional de la invención, un compuesto ópticamente puro tiene un e.e. de al menos 98%.

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IX) como se definió aquí anteriormente, donde la configuración estereoquímica en la
25 posición 3 del anillo quinuclidinil es (R). En un aspecto adicional de esta realización el compuesto de la fórmula (IX) es ópticamente puro.

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (X) como se definió aquí anteriormente, donde la configuración estereoquímica en la

posición 3 del anillo quinuclidinil es (R). En un aspecto adicional de esta realización el compuesto de la fórmula (X) es ópticamente puro.

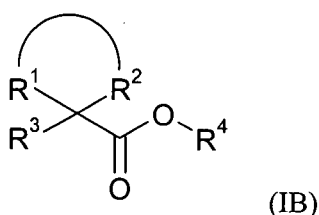
En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XI) como se definió aquí anteriormente, donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinil es (R). En un aspecto adicional de esta realización el compuesto de la fórmula (XI) es ópticamente puro.

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XII) como se definió aquí anteriormente, donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinil es (R). En un aspecto adicional de esta realización el compuesto de la fórmula (XII) es ópticamente puro.

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XIII) como se definió aquí anteriormente, donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinil es (R). En un aspecto adicional de esta realización el compuesto de la fórmula (XIII) es ópticamente puro.

En una realización de la presente invención, R^5 no representa metil.
En una realización de la presente invención, R^5 no representa metil o bencil insustituido.
En una realización de la presente invención, R^5 no representa metil, bencil insustituido o un bencil sustituido.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IB),



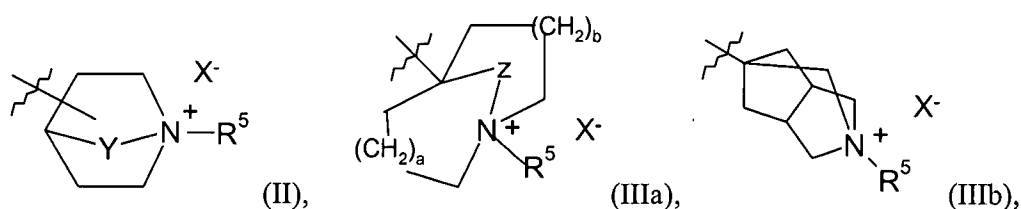
donde

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, 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;

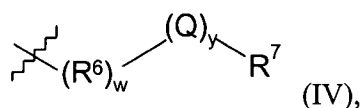
- 5 R³ representa fenil o un anillo heteroaril de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R⁹, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹²R¹³, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)₂R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, NR¹⁹C(O)R²⁰, NR²¹C(O)₂R²², NR²³C(O)NR²⁴R²⁵, OR²⁶ y C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más
- 10 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

- 15 Y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en las posiciones 3 ó 4;
- a es 1 ó 2;
- b es 1 ó 2;
- Z es -CH₂-;
- 20 R⁵ representa un grupo de la fórmula (IV)



donde

- w es 0 ó 1;
- 25 R⁶ representa C₁₋₄ alquileo 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;
- cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;

Q representa O, S(O)₀₋₂, NR⁸, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸-, -NR⁸CO-, -NR⁸SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C=C- o etinileno;

R⁷ representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo C₁₋₄ alquil 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 y un grupo cíclico Cyc²;

Cyc¹ y Cyc² representan aril, heteroaril, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 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, fenil y C₁₋₆ alquil, dicho fenil o 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;

R⁸ representa hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa 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; y

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno independientemente representa hidrógeno o 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; o cualquier de R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ o R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al cual están los dos 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 C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil;

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

Para los compuestos de la fórmula (IB), las realizaciones de la invención incluyen aquellas donde cada una de R¹, R², R³ y R⁴, son como se definió aquí anteriormente en las realizaciones de la invención concernientes a los compuestos de la fórmula (I).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es seleccionado de:

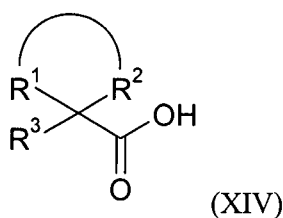
- (3R)-1-Metil-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
5 (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(4-Fluorobencil)-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-Bencil-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
10 (3R)-3-{{(1-Fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-3-{{(1-Fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-1-
15 azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(3-Metoxibencil)-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(2-Fenoxietil)-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
X,
20 (3R)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[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-iletil)-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
25 azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(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,
30 (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-{{(1-fenilcicloheptil)carbonil}oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

- (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,
- 5 (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,
- 10 (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,
- 15 (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-feniletil)-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,
- 20 (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,
- 25 (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,
- (3R)-1-{2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil}-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30

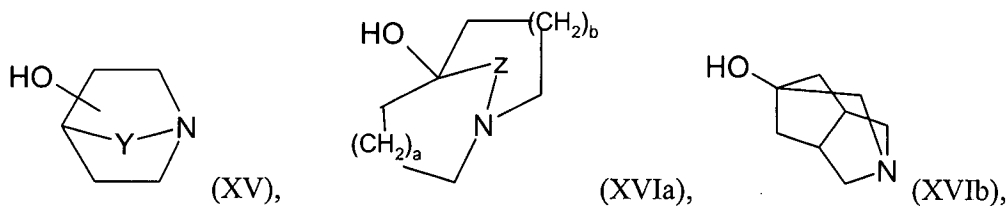
- (3*R*)-1-{2-[(5-Metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicclo[2.2.2]octano X,
 (3*R*)-1-(Carboximetil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-
 azoniabicclo[2.2.2]octano X,
 5 (3*R*)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-
 azoniabicclo[2.2.2]octano X,
 (3*R*)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-
 azoniabicclo[2.2.2]octano X,
 (3*R*)-1-{2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-
 10 azoniabicclo[2.2.2]octano X, y
 (3*R*)-1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenil)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-
 azoniabicclo[2.2.2]octano X,
 (3*R*)-1-{2-[(3-Metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicclo[2.2.2]octano X;
 15 donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o
 polivalente.

Aniones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con esta realización incluyen cloruro, bromuro y yoduro.

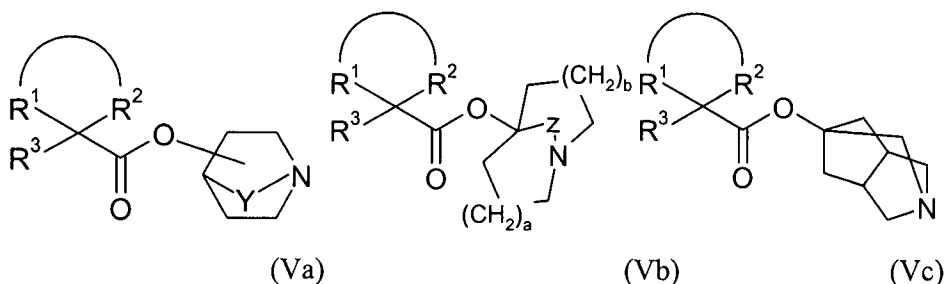
- 20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV) donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), o un C_{1-6} alquil éster, anhídrido ácido o haluro ácido de este,



- 25 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



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



donde R^1 , R^2 y R^3 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 (por ejemplo halógeno) 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.

La reacción del compuesto (XIV) (o C_{1-6} alquil éster de este) con el compuesto (XV) o (XVIa) o (XVIb) puede ser convenientemente conducida en presencia de un solvente adecuado tales como heptano, tolueno o diclorometano a una temperatura en el rango de 0 a 100°C. En una realización de la invención, el compuesto (XIV) puede convenientemente tomar la forma de un haluro ácido (por ejemplo cloruro) ya que puede ser preparado reaccionando el ácido con un reactivo adecuado (por ejemplo tionil cloruro u oxalil cloruro) en un solvente adecuado tales como diclorometano o tolueno, a una temperatura en el rango de 0 a 100°C.

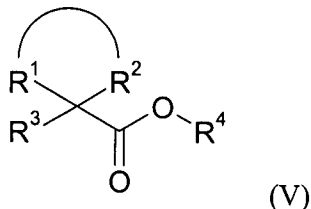
La reacción de los compuestos (V) y R^5-LG puede ser convenientemente conducida en presencia de un solvente adecuado tales como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura en el rango de 0 a 100°C.

- Los compuestos de la fórmula (XIV) pueden ser convenientemente preparados por adición de un compuesto organometálico $R^3\text{Met}$ (XVII), donde R^3 es como se definió en la fórmula (I) y Met es un metal adecuado, con un compuesto de la fórmula $R^1R^2C(=O)$ (XVIII) donde R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I), para formar alcohol $R^1R^2R^3COH$ (XIX). El alcohol (XIX) puede entonces ser convertido a un alquil éter y el alquil éter posteriormente convertido al ácido (XIV) tratando el alquil éter con un metal alcalino y apagando con CO_2 . El ácido (XIV) puede opcionalmente ser convertido a su C_{1-6} alquil éster, anhídrido ácido o haluro ácido.
- La reacción de los compuestos (XVII) y (XVIII) puede ser convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil éter a una temperatura en el rango de $-20^\circ C$ a $100^\circ C$. En los compuestos de estructura $R^3\text{Met}$ (XVII) Met puede ser haluro de litio, sodio, potasio o magnesio. La conversión del alcohol $R^1R^2R^3COH$ (XIX) a su alquil éter puede convenientemente ser realizada por tratamiento con un compuesto $C_{1-6}\text{alquil-LG}$ donde LG es un grupo de salida (por ejemplo halógeno), en un solvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, o acetonitrilo con una base adecuada tales como trietilamina, diisopropiltilamina o hidruro de sodio a un rango de temperatura de $0^\circ C$ a $90^\circ C$. El alquil éter resultante puede ser entonces convenientemente convertido a una estructura de la fórmula (XIV) por tratamiento con una mezcla de sodio y potasio en un solvente tal como dietil éter a una temperatura en el rango de $0^\circ C$ a $-80^\circ C$ y apagando con CO_2 . La elaboración posterior del ácido puede ser realizada para proporcionar un C_{1-6} alquil éster por tratamiento con un C_{1-6} alcohol en un solvente tal como metanol con un catalizador ácido tal como ácido toluenosulfónico o por tratamiento del ácido con TMS-diazometano o diazometano en una mezcla de solventes tales como tetrahidrofurano / metanol. La elaboración posterior del ácido puede ser realizada para proporcionar un anhídrido ácido o haluro ácido por tratamiento con oxalil cloruro o sulfonil cloruro en un solvente tal como diclorometano a una temperatura en el rango de $-20^\circ C$ a $40^\circ C$.
- Los compuestos (XV), (XVIa) y (XVIb) están comercialmente disponibles o pueden ser fabricados por métodos de acuerdo con o análogos a aquellos descritos en la literatura; véase por ejemplo EP188255, Leonard y otros J. Org. Chem. **1963**, 28, 1499, y US005318977.

Será apreciado por aquellos versados en el arte que en los procesos de la presente invención algunos grupos funcionales tales como grupos hidroxil, carboxil o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos de protección. Así, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede incluir en una
5 cierta etapa la eliminación de uno o más grupos de protección. La protección y desprotección de grupos funcionales es descrita en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2.^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) y 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

- 10 Los compuestos de la presente invención exhiben propiedades farmacéuticas beneficiosas. Por ejemplo, los compuestos de la invención exhiben mayores potencias que los compuestos análogos que contienen anillos ciclopentil, ciclohexil y ciclooctil. Además, los compuestos también exhiben mayor unión de la proteína plasmática que los compuestos análogos que comprenden anillos ciclohexil y ciclopentil. Una mayor unión de la proteína
15 plasmática puede ser una propiedad ventajosa para los compuestos administrados mediante inhalación ya que pueden reducir el impacto de cualquier efecto sistémico que pueda tener el compuesto.

- Los compuestos de la fórmula (Va) y (Vb) y (Vc) no han sido preparados previamente.
20 Además, estos compuestos no cuaternizados también exhiben actividad como agentes anticolinérgicos y son de interés para su uso en tratar afecciones del tracto urinario, tales como la vejiga hiperactiva. En correspondencia, la presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula (V), o una sal de adición ácida del mismo



- 25 donde

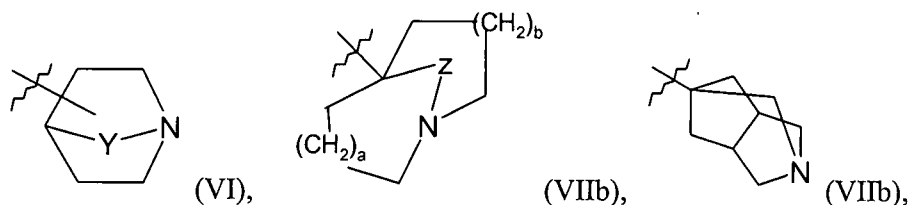
R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquil),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

- 5 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} 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) $_2$;

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

- 15 a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2; y

Z es $-CH_2-$.

- Para los compuestos de la fórmula (V), las realizaciones de la invención incluyen aquellas
20 donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió aquí anteriormente en las realizaciones de la invención concernientes a los compuestos de la fórmula (I).

- Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula (V) incluyen la sal de
hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato,
25 metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Los compuestos de la fórmula (V) de acuerdo con la presente invención incluyen:

(3R)-3-{[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano, y

(3R)-3-{[(1-Tienilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano

- 30 y las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como agentes anticolinérgicos incluyendo los antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3), en particular antagonistas M3. Las enfermedades y afecciones que pueden ser tratadas con los compuestos incluyen:

- 5 1. *tracto respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: el asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por NSAID y la aspirina) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva
10 crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica,
15 incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y
20 rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfrío común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;
2. *huesos y articulaciones*: artritis asociadas con o incluyendo la
25 osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis soriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con
30 infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y

secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier
5 distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y
10 Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendinitis, y miopatías inducidas por fármacos.

3. *dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad:* artritis (por ejemplo la artritis reumatoide, osteoartritis, la gota o artropatía de cristal), otra enfermedad
15 de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, desorden mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);

4. *piel:* psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis
20 eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet,
25 síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas medicamentosas;

5. *ojos:* blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis vernal y alérgica perenne; iritis;
30 uveitis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;

6. *tracto gastrointestinal:* glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo;

gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);

- 5 7. *abdominal*: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. *genitourinario*: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ovaritis y salpingitis; vulvovaginitis;
- 10 enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);
9. *rechazo al injerto*: agudo y crónico después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;
10. *CNS*: la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo la CJD y
- 15 nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de huesos y articulaciones, dolor derivados de cáncer e invasión del tumor, los síndromes de
- 20 dolor neuropático incluyendo el diabético, postherpético, y neuropatías asociadas a VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia
- 25 púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary, y los síndromes paraneoplásicos;
13. *cardiovascular*: arterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica;
- 30 pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximal y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa

profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes incluyendo el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas

5 linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkiniano; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; y

15. *tracto gastrointestinal*: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis

10 indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos alejados del intestino, por ejemplo, la migraña, rinitis y eczema.

En correspondencia, la presente invención proporciona además un compuesto de la

15 fórmula (I), como el definido aquí anteriormente para su uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), como el definido aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

20 En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser construidos en correspondencia.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un método de tratar una enfermedad en
25 un mamífero que sufre de, o con riesgo de, dicha enfermedad, el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) como el
30 definido aquí anteriormente, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente, para tratar el asma.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente, en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente, en el tratamiento del asma.

10

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).

15

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del asma.

La presente invención proporciona además un método de tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible), en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente.

25

La presente invención proporciona además un método de tratar el asma en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como el definido aquí anteriormente.

30

Para usar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, dicho ingrediente es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como el definido aquí anteriormente y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0.05 a 99%p (por ciento por peso), tal como de 0.05 a 80%p, por ejemplo de 0.10 a 70%p, tal como de 0.10 a 50%p, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de manera estándar para la enfermedad o afección que se desea tratar, por ejemplo para administración tópica (como al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en el arte en forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones de polvo seco, tabletas, cápsulas, siropes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones aceitosas acuosas, emulsiones (lípidos), polvos dispersables, supositorios, ungüento, cremas, gotas y soluciones o suspensiones aceitosas acuosas inyectables estériles.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula, que contiene entre 0.1 mg y 1 g de ingrediente activo.

En otro aspecto una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Cada paciente puede recibir, por ejemplo, dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01mgkg^{-1} a 100mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo en el rango de 0.1mgkg^{-1} a 20mgkg^{-1} de esta invención, la composición siendo administrada 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede ser dada por medio de una inyección de bolo. Como alternativa la dosis intravenosa puede ser dada por infusión continua durante un período de tiempo. Como alternativa cada paciente recibirá una dosis oral diaria, que es aproximadamente

equivalente a la dosis parenteral diaria, la composición siendo administrada 1 a 4 veces al día.

Otra composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para
5 administración inhalada, la inhalación siendo un método particularmente útil para
administrar los compuestos de la invención cuando se tratan enfermedades respiratorias
tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o el asma. Cuando son
administrados por inhalación los compuestos de la fórmula (I) puede ser usados con
10 efectividad a dosis en el rango de μg , por ejemplo de 0.1 a 500 μg , de 0.1 a 50 μg , de 0.1 a
40 μg , de 0.1 a 30 μg , de 0.1 a 20 μg , de 0.1 a 10 μg , de 5 a 10 μg , de 5 a 50 μg , de 5 a 40
 μg , de 5 a 30 μg , de 5 a 20 μg , de 5 a 10 μg , de 10 a 50 μg , de 10 a 40 μg , de 10 a 30 μg , o
de 10 a 20 μg de ingrediente activo.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que
15 comprende un compuesto de la invención como el definido aquí anteriormente, en
asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, que es
formulado para administración inhalada.

Cuando se administran por inhalación, pueden ser usados dispositivos inhaladores de dosis
20 regulada para administrar el ingrediente activo, disperso en un propulsor adecuado y con o
sin excipientes adicionales tales como etanol, surfactantes, lubricantes o agentes
estabilizadores. Los propulsores adecuados incluyen propulsores de hidrocarburo,
clorofluorocarbono e hidrofluoroalcano (por ejemplo heptafluoroalcano), o mezclas de
cualquiera de tales propulsores. Los propulsores preferidos son P134a y P227, cada uno de
25 los cuales puede ser usado solo o en combinación con otros propulsores y/o surfactantes
y/o otros excipientes. Las suspensiones acuosas nebulizadas o, preferiblemente, las
soluciones pueden también ser empleadas, con o sin un pH adecuado y/o ajuste de
tonicidad, como una dosis unitaria o formulaciones de múltiples dosis.

30 Los inhaladores de polvo seco pueden ser usados para administrar el ingrediente activo,
solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, en el último caso
como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo

seco puede ser de una dosis simple o de múltiples dosis y puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo.

Los dispositivos inhalador de dosis regulada, nebulizador e inhalador de polvo seco son bien conocidos y una variedad de estos dispositivos son disponibles.

La invención se relaciona además con las terapias de combinación donde un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención, es administrado de manera concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringido a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los agentes enumerados a continuación.

Agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo adelante NSAID) incluyendo inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 si se aplican de manera tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclo-oxigenasa (CINOD); glucocorticoesteroides (si son administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofin u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacerein; terapias intraarticulares tales como los derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las vías de señalización de la citoquina tales como los moduladores del Sistema SOCS) incluyendo los interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de la interleuquina tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Además la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal dirigido a los Linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y Linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función del receptor de la quimoquina tales como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de la metaloproteasa de la matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las collagenasas, y las gelatinasas, así como la agrecanasa; especialmente collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileuton; ABT-761; fenleutón; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; un N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un

metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

5

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor para los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4 seleccionados del grupo que consiste de fenotiazin-3-Is tal como L-651,392; compuestos amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; 10 bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como a metilxantanina incluyendo 15 teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de la histamina tipo 1 tales como cetirizina, 20 loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada de manera oral, tópica o parenteral.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista 25 del receptor de la histamina gastroprotectiva tipo 2.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de la histamina tipo 4. 30

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-

1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina o hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

5

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agonista del adrenoceptor beta (incluyendo los subtipos de receptor beta 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol, o indacaterol o un enantiómero quiral del mismo.

10

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tales como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

15

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida.

20

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de la hormona nuclear tal como PPAR.

25

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tales como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

30

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y otro agente antiinflamatorio aplicado de manera tópica o sistémica, tal como talidomida o un derivado de este, un retinoide, diltanol o calcipotriol.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tales como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente de reducción de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco contra el Parkinson (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de reabsorción de la dopamina, un antagonista NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido sintasa nítrica neuronal), o un fármaco contra el Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa de manera central o periférica (por ejemplo un opioide o derivado de este), carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local aplicado de manera parenteral o tópica (incluyendo inhalado) tal como lignocaina o un derivado del mismo.

- 5 Un compuesto de la presente invención también puede ser usado en combinación con un agente contra la osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

- La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un:
- 10 (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetario (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de la interleuquina (ICE); (iv) inhibidor IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo el antagonista VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de la quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una
- 15 serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato dehidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de kinina-B.sub1. o B.sub2.; (x) agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo
- 20 alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico por ejemplo factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de la colonia de macrófago
- 25 granulocito (GM-CSF); (xviii) crema capsaicina; (xix) antagonista del receptor de la taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa óxido nítrico inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en
- 30 células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API, o STATS.

Un compuesto de la invención puede también ser usado en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, como es usado en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracil o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador hacia abajo del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista LHRH o agonista LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasteride;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-

fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascolar bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

(vi) un agente perjudicial vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente usado en terapias antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido antiras;

(viii) un agente usado en una aproximación de terapia génica, por ejemplo aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tal como p53 aberrante o aproximaciones BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia con profármacos enzimáticos dirigido al gen) tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o

(ix) un agente usado en una aproximación inmunotrasapéutica, por ejemplo aproximaciones ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones usando células inmunes transfectadas tal como células dendríticas transfectadas con citoquina, aproximaciones usando líneas celulares de tumor transfectadas con citoquina y aproximaciones usando anticuerpos antiidiotípicos.

En una realización adicional la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I) como se describió aquí anteriormente, y al menos otro ingrediente activo seleccionado de:

- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un agonista del adrenoceptor $\beta 2$;

- un modulador de la función del receptor de la quimioquina;
- un inhibidor de la función de la quinasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un agonista del receptor glucocorticoide esteroide, y
- 5 • un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

El producto farmacéutico de acuerdo con esta realización puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el primer y otros ingredientes activos en mezcla. Como alternativa, los productos farmacéuticos pueden, por ejemplo, comprender el primer
10 y otros ingredientes activos en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que lo necesite. El producto farmacéutico de esta realización es de particular uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

- 15 Los ejemplos de un inhibidor de fosfodiesterasa que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de PDE4 tal como un inhibidor de la isoforma PDE4D, un inhibidor de PDE3 y un inhibidor de PDE5. Los ejemplos incluyen los compuestos
- (Z)-3-(3,5-dicloro-4-piridil)-2-[4-(2-indaniloxi-5-metoxi-2-piridil]propenonitrilo,
20 N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-3-carboxamida (CI-1044)
- 3-(benciloxi)-1-(4-fluorobencil)-N-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
(1S-exo)-5-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (Atizoram),
25 N-(3,5,dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281),
- β -[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-
30 il]piridina-4-carboxamida (CI-1018),
- ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico (Cilomilast)
- 8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipamfilina)

N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),
 5-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencilideno)-2-iminotiazolidin-4-ona (Darbufelona),
 2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazol[1,5-a]piridin-3-il]-1-propanona (Ibudilast),
 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il metanosulfonato (Lirimilast),
 5 (-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),
 (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-
 diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo[c][1,6]naftiridina (Pumafentrina),
 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benzamida
 (Roflumilast),
 10 el N-óxido de Roflumilast,
 ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast)
 2,3,6,7-tetrahidro-2-(mesitilimino)-9,10-dimetoxi-3-metil-4H-pirimido[6,1-
 a]isoquinolin-4-ona (trequinsin) y
 3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purina-6-amina
 15 (V-11294A).

Los ejemplos de un agonista del adrenoceptor β_2 que puede ser usado en el producto
 farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol,
 isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo como sulfato), formoterol (por ejemplo
 20 como fumarato), salmeterol (por ejemplo como xinafoato), terbutalina, orciprenalina,
 bitolterol (por ejemplo como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista del
 adrenoceptor β_2 de esta realización puede ser un agonista β_2 de larga duración, por ejemplo
 salmeterol (por ejemplo como xinafoato), formoterol (por ejemplo como fumarato),
 bambuterol (por ejemplo como hidrocloreto), carmoterol (TA 2005, químicamente
 25 identificado como 2(1H)-Quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1-
 metiletil]-amino]etil]-monohidrocloreto, [R-(R*,R*)] también identificado por el Servicio
 del Chemical Abstract Número de Registro 137888-11-0 y divulgado en la Patente de los
 Estados Unidos No 4 579 854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados
 de formanilida por ejemplo 3-(4-{[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-
 30 hidroxietil}amino)hexil]oxi}-butil)-bencenosulfonamida como es divulgado en WO
 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida por ejemplo 3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-
 2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil}amino)-hexil]oxi}-butil)bencenosulfonamida
 como es divulgado en WO 2002/88167, aril anilina receptor agonistas como es divulgado

en WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como es divulgado en WO 2004/032921 y US 2005/222144, y compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.

- 5 Los ejemplos de un modulador de la función del receptor de la quimoquina que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR1.

- 10 Los ejemplos de un inhibidor de la función de la quinasa que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la quinasa p38 y un inhibidor IKK.

- 15 Los ejemplos de un inhibidor de proteasa que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la neutrófilo elastasa o un inhibidor de MMP12.

- Los ejemplos de un agonista del receptor glucocorticoide esteroideo que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (por ejemplo como propionato éster), mometasona (por ejemplo como furoato éster), beclometasona (por ejemplo como 17-propionato o 17,21-dipropionato ésteres), ciclesonida, loteprednol (como por ejemplo etabonato), etiprednol (como por ejemplo dicloacetato), triamcinolona (por ejemplo como acetonida), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (por ejemplo como propionato éster), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroides por ejemplo 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotioico S-fluorometil éster, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotioico S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster y 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotioico S-fluorometil éster, ésteres esteroides de acuerdo con DE 4129535, esteroides de acuerdo con WO 2002/00679, WO 2005/041980, o esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.
- 20
25
30

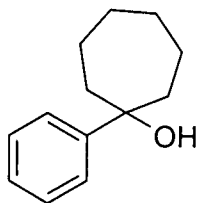
Los ejemplos de un modulador de un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen aquellos descritos en WO2006/046916.

- 5 La presente invención será ahora ilustrada con los siguientes Ejemplos no limitativos.

En los ejemplos los espectros NMR fueron medidos en un espectrómetro Varian Unity Inova a una frecuencia de protones de 300 ó 400 MHz. Los espectros MS fueron medidos en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o un espectrómetro Hewlett Packard
10 HP1100 MSD G1946A. Las separaciones por HPLC preparativa fueron realizadas usando una columna Waters Symmetry[®] o Xterra[®] usando 0.1% ácido trifluoroacético acuoso: acetonitrilo, 0.1% amoniaco acuoso: acetonitrilo o 0.1% acetato de amonio: acetonitrilo como el eluente. Las resinas SCX y NH₂ fueron obtenidas de Varian Incorporated. Los nombres IUPAC fueron generados usando el Programa de Computadora Name de
15 ACDLabs.

Ejemplo 1: (3*R*)-3-[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano

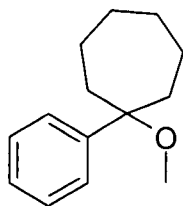
a) 1-Fenilcicloheptanol



- 20 A magnesio (1.2 g) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) bajo un ambiente de nitrógeno fue añadido un cristal de yodo seguido por bromobenceno (7.85 g) a una tasa tal que la reacción mantenía un reflujo continuo. La mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos luego cicloheptanona (4.48 g) fue añadida con cuidado. Después de agitar durante 10 minutos cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) fue añadido y la reacción fue
25 particionada entre agua (100 mL) e isohexano (100 mL). La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo (7.6 g) como un aceite.

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 2.07 (ddd, 2H), 1.97 – 1.50 (m, 11H).

b) 1-Metoxi-1-fenilcicloheptano

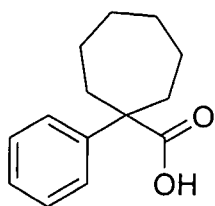


1-Fenilcicloheptanol (Ejemplo 1a) (7.6 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (100 mL) e
5 hidruro de sodio (60% en aceite, 2.0 g) fue añadido. La reacción fue agitada a 60°C
durante 5 minutos y yodometano (7.1 g) fue añadido. La mezcla fue mantenida a 60°C
durante la noche y luego cantidades adicionales de hidruro de sodio (60% en aceite, 2.0 g)
y yodometano (7.1 g) fueron añadidos y la reacción fue refluida durante 70 horas. La
mezcla de reacción fue particionada entre agua (100 mL) e isohexano (100 mL) y la capa
10 orgánica separada, secada (MgSO₄) y evaporada para proporcionar el compuesto del
subtítulo (11.31 g).

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.19
(m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12 – 1.88 (m, 4H), 1.88 – 1.45 (m, 8H).

15

c) Ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico

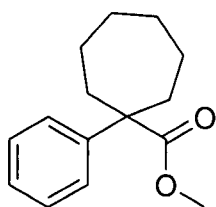


Potasio (2.62 g) y sodio (0.52 g) fueron calentados juntos a 120°C en aceite mineral bajo
20 un ambiente de nitrógeno durante 30 minutos y luego enfriados hasta la temperatura
ambiente. El aceite fue eliminado y reemplazado con éter (100 mL) y 1-metoxi-1-
fenilcicloheptano (Ejemplo 1b) (4.9 g) fue añadido y la reacción fue agitada bajo nitrógeno
durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue enfriada hasta -78°C y dióxido
de carbono sólido (~20 g) fue añadido con agitación. La reacción se dejó calentar hasta la
25 temperatura ambiente y agua (150 mL) fue añadida cuidadosamente bajo un ambiente de

nitrógeno. La capa acuosa fue separada, neutralizada con ácido clorhídrico concentrado y extraída con dietil éter (150 mL). La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo (4.15 g) como un aceite.

5 ^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.20 (m, 5H), 2.49 – 2.35 (m, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.76 – 1.47 (m, 8H).

d) Metil 1-fenilcicloheptanocarboxilato

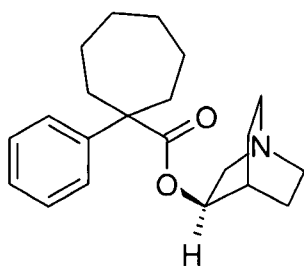


10

Ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1c) (4.15 g) fue refluído en metanol (150 mL) y ácido clorhídrico concentrado (5 mL) durante 24 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en éter (100 mL) el cual fue lavado con agua (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y agua (100 mL), secado (MgSO_4) y evaporado para
15 proporcionar el compuesto del subtítulo (3.5 g) como un aceite.

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.18 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.70 – 1.48 (m, 8H).

20 **Ejemplo 1 (3*R*)-3-[[1-Fenilcicloheptil]carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano**



Metil 1-fenilcicloheptanocarboxilato (Ejemplo 1d) (1.0 g) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (comercialmente disponible de Acros Organics)¹, (0.39 g) fueron refluídos en heptano (50

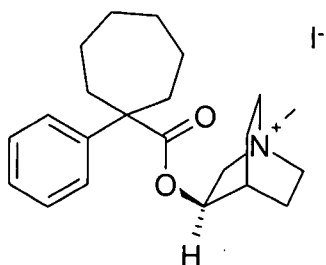
mL) conteniendo sodio (~5 mg) en un aparato de Dean y Stark durante 24 horas. El heptano (20 mL) fue reemplazado con tolueno (20 mL) y el refujo se continuó durante 3 días. La reacción fue particionada entre agua (50 mL) y éter (50 mL) y la capa de éter fue separada, secada (MgSO₄) y evaporada. El producto crudo fue purificado por

5 cromatografía de columna en sílice eluyendo con etil acetato / trietilamina (99/1) para proporcionar el compuesto del título (0.83 g) como un aceite. ¹ La cantidad del isómero menor (S) presente en el (R)-quinuclidin-3-ol fue estimada usando HPLC quiral que era menor que 0.5 %.

m/e 328 [M+H]⁺

10 ¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.79 – 2.32 (m, 7H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.70 – 1.34 (m, 12H).

Ejemplo 2: (3R)-1-Metil-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano yoduro

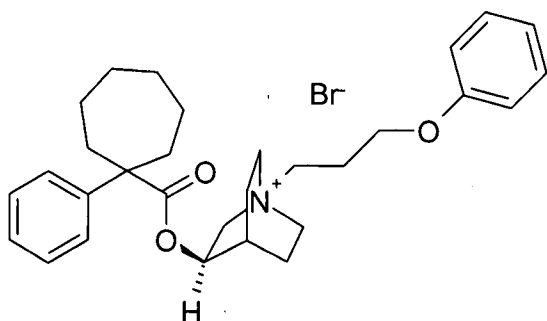


20 A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.78 g) en acetonitrilo (30 mL) fue añadido yodometano (0.8 mL). Después de reposar durante la noche, el solvente fue eliminado y el residuo fue secado bajo alto vacío y luego triturado con éter para proporcionar el compuesto del título (847 mg).

m/e 342 [M]⁺

25 ¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 1H), 3.83 (ddd, 1H), 3.44 – 3.19 (m, 4H), 3.19 – 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.46 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 2.08 (m, 2H), 2.03 – 1.76 (m, 3H), 1.75 – 1.41 (m, 10H).

Ejemplo 3: (3*R*)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



- 5 A (3*R*)-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.15 g) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido 3-fenoxipropil bromuro (0.197 g). La reacción fue agitada a 80°C durante 36 horas y el acetonitrilo fue eliminado. El sólido fue triturado dos veces con etil acetato / isohexano filtrado y secado para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

10

m/e 462 [M]⁺

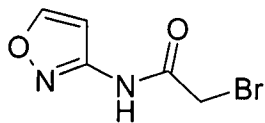
¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.45 – 7.19 (m, 7H), 7.03 – 6.90 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 1H), 3.54 – 3.27 (m, 3H), 3.19 (d, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 4H), 2.24 – 1.79 (m, 7H), 1.78 – 1.41 (m, 10H).

15

Ejemplo 4: (3*R*)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

a) 2-Bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida

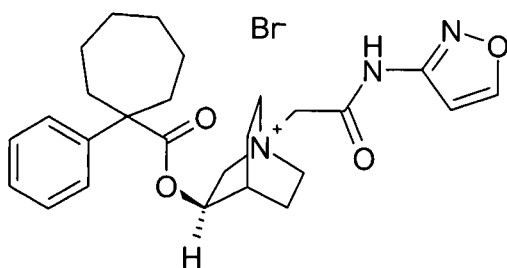
20



3-Aminoisoxazol (1.14 g) fue disuelto en diclorometano (50 mL) y carbonato de potasio (3.74 g) fue añadido. Bromoacetil cloruro (1.12 mL) fue añadido lentamente con agitación y la suspensión fue agitada durante la noche. La reacción fue lavada con agua (2 x 50 mL), secada y evaporada. El producto fue recrystalizado a partir de diclorometano / isohexano
5 para proporcionar el compuesto del subtítulo (2.3 g).

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 (s, 2H).

(3*R*)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



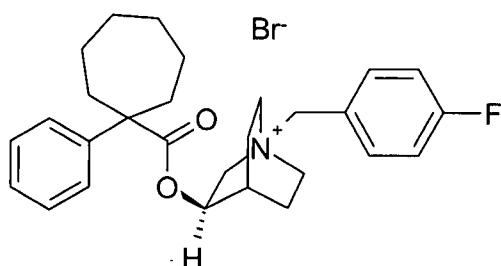
A (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.12 g) en acetonitrilo (3 mL) fue añadida 2-bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida (Ejemplo 4a)
15 (75 mg). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida. El sólido fue recrystalizado dos veces con etil acetato, filtrado y secado para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

m/e 452 $[\text{M}]^+$

20 ^1H NMR (299.947 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 8.90 (dd, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.73 – 3.50 (m, 4H), 3.47 – 3.21 (m, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.41 (m, 10H).

25

Ejemplo 5: (3*R*)-1-(4-Fluorobencil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

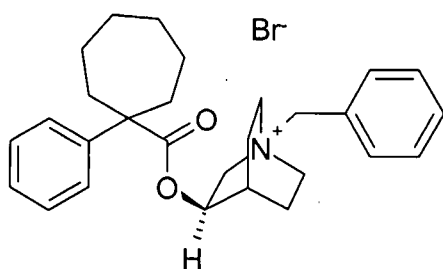


A (3*R*)-3-[[1-phenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabiciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido 4-fluorobencil bromuro (0.15 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida. El sólido fue recrystalizado con etil acetato / isohexano, filtrado, lavado con etil acetato / isohexano y secado para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

m/e 436 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.55 (dd, 2H), 7.42 – 7.18 (m, 7H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.47 – 3.21 (m, 3H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 3.08 – 2.90 (m, 1H), 2.42 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.39 (m, 10H).

Ejemplo 6: (3*R*)-1-Bencil-3-[[1-phenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano bromuro



A (3*R*)-3-[[1-phenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabiciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido bencil bromuro (0.15 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida.

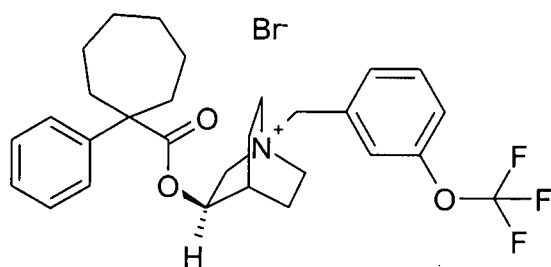
El sólido fue recristalizado con etil acetato / isohexano, filtrado, lavado con una pequeña cantidad de etil acetato / isohexano y secado para proporcionar el compuesto del título (145 mg).

5 m/e 418 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.60 – 7.45 (m, 5H), 7.37 – 7.13 (m, 5H), 5.12 – 4.98 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.48 – 3.26 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 1H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 10H).

10

Ejemplo: 7 (3*R*)-3-{[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

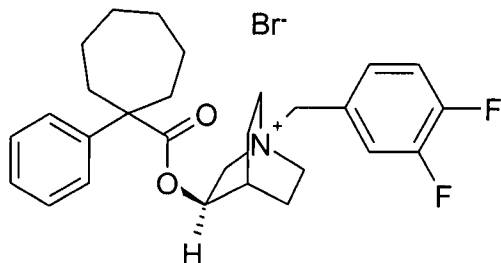


15 A (3*R*)-3-{[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido 3-trifluorometoxibencil bromuro (0.15 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida. El sólido fue recristalizado con etil acetato / isohexano, filtrado, lavado con etil acetato / isohexano y secado para proporcionar el compuesto del
20 subtítulo (160 mg).

m/e 502 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.44 (t, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.01 (m, 5H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.51 – 3.28 (m, 3H), 3.20 (d, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 10H).

Ejemplo 8: (3*R*)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



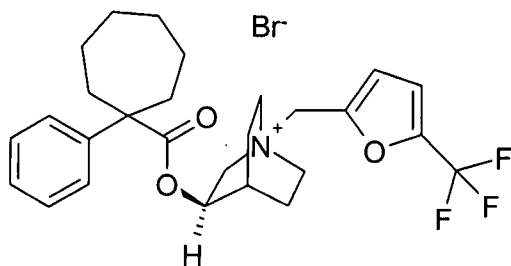
5 A (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido 3,4-difluorobencil bromuro (0.15 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida. El sólido fue recrystalizado con etil acetato / isohexano, filtrado, lavado con etil acetato / isohexano y secado para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

10

m/e 454 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.42 – 7.19 (m, 6H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.48 – 3.25 (m, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.44 – 2.21 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.76 (m, 15 2H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 10H).

Ejemplo 9: (3*R*)-3-[[1-(Fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



20

A (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (2.5 mL) fue añadido 2-trifluorometil-5-bromometil furano (0.12 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue

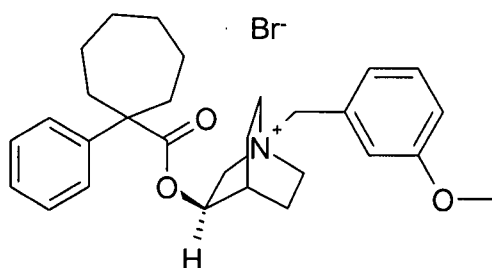
eliminado a presión reducida. El sólido fue recrystalizado con etil acetato / isohexano, filtrado, lavado con etil acetato / isohexano y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (47 mg).

5 m/e 476 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 5H), 7.06 (d, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.51 – 3.27 (m, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 2.43 – 2.22 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.38 (m, 10H).

10

Ejemplo 10: (3R)-1-(3-Metoxibencil)-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

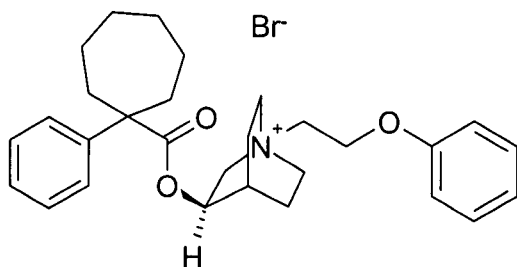


15 A (3R)-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido 3-metoxibencil bromuro (0.15 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en etil acetato y precipitado con isohexano, y el sobrenadante conteniendo bencil bromuro no reaccionado fue cuidadosamente separado. El
20 residuo fue secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (52 mg).

m/e 448 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.44 (t, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 5H), 7.17 – 7.01 (m, 3H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),
25 3.51 – 3.28 (m, 3H), 3.20 (d, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 10H).

Ejemplo 11: (3*R*)-1-(2-Fenoxietil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

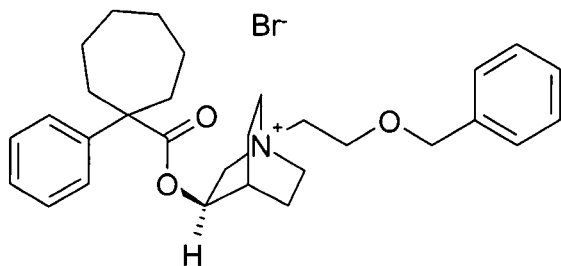


- 5 El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-fenoxietil bromuro.

m/e 448 [M]⁺

- 10 ¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7.45 – 7.12 (m, 7H), 7.10 – 6.90 (m, 3H), 5.14 – 4.99 (m, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.63 – 3.44 (m, 2H), 3.23 – 3.05 (m, 1H), 2.44 – 2.22 (m, 4H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.04 – 1.82 (m, 4H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.41 (m, 8H).

- 15 **Ejemplo 12: (3*R*)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro**



- El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y [(2-bromoetoxi)metil]benceno.
- 20

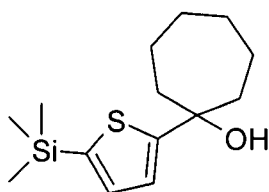
m/e 462 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.41 – 7.28 (m, 9H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 5.09 – 5.02 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 2H),
5 2.03 – 1.80 (m, 4H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.41 (m, 8H)

Ejemplo 13: (3*R*)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-([1-(2-tienil)cicloheptil]carbonil)oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro

10

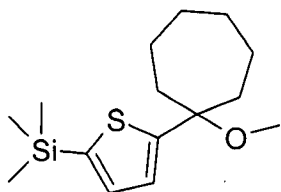
a) 1-[5-(Trimetilsilil)-2-tienil]cicloheptanol



A 1,4 dibromotiofeno (8.46 g) en éter (125 mL) fue añadido butil litio en hexano (14 mL de solución 2.5 M) a -78°C bajo nitrógeno. Después de 15 minutos clorotrimetilsilano (3.8
15 g) fue añadido. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente agitada durante 30 minutos y enfriada de nuevo hasta -78°C. Butil litio en hexano (14 mL de solución 2.5 M) fue añadido y después de 15 minutos cicloheptanona (3.93 g) fue añadida. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada durante la noche. Agua (50 mL) fue añadido y el producto fue extraído en isohexano (2 x 250 mL) el cual fue secado y
20 evaporado para proporcionar 1-[5-(Trimetilsilil)-2-tienil]cicloheptanol (9.4 g).

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.21 – 1.98 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.85 – 1.40 (m, 8H), 0.30 (s, 9H).

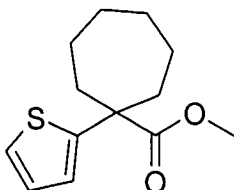
25 b) [5-(1-Metoxicicloheptil)-2-tienil](trimetil)silano



A 1-[5-(trimetilsilil)-2-tienil]cicloheptanol (Ejemplo 13a) (9.4 g) disuelto en tetrahidrofurano (200 mL) hidruro de sodio (60% en aceite, 2.52 g) fue añadido. La reacción fue agitada durante 5 minutos y yodometano (8.05 g) añadido. La mezcla fue agitada a 65°C durante la noche con un condensador de reflujo y luego cantidades adicionales de hidruro de sodio (60% en aceite, 1.0 g) y yodometano (1 mL) fueron añadidos y la reacción fue agitada a 65°C durante unas 24 horas adicionales con un condensador de reflujo. La mezcla de reacción fue enfriada y agua (200 mL) fue añadida cuidadosamente. La mezcla de reacción fue extraída con isohexano (2 x 200 mL) y la capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄) y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo (10.66 g) que contiene algún aceite a partir del hidruro de sodio.

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (dd, 2H), 2.04 (dd, 2H), 1.82 – 1.40 (m, 8H), 0.30 (s, 9H).

c) Metil 1-(2-tienil)cicloheptanocarboxilato

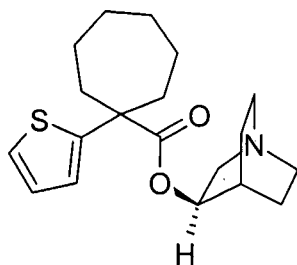


Potasio (1.42 g) y sodio (0.4 g) fueron calentados juntos a 120°C en aceite mineral bajo un ambiente de nitrógeno durante 30 minutos y luego enfriados hasta la temperatura ambiente. El aceite fue eliminado y reemplazado con éter (100 mL) y [5-(1-Metoxicicloheptil)-2-tienil](trimetil)silano (Ejemplo 13b) (5.0 g) fue añadido y la reacción fue agitada bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue enfriada hasta -78°C y dióxido de carbono sólido (~20 g) fue añadido con agitación. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agua (100 mL) fue añadida cuidadosamente bajo un

ambiente de nitrógeno. Una vez que el metal fue destruido la reacción fue vertida en un embudo de decantación. Tres capas se formaron de las cuales la del medio era la sal del producto intermedio. Esta fue evaporada hasta secarse luego refluida en metanol (125 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) durante la noche. El metanol fue eliminado y
5 agua (50 mL) fue añadida y el producto fue extraído con éter (2 x 50 mL) el cual fue secado y evaporado. El producto fue purificado en sílice eluyendo con isohexano/2.5% etilacetato. La fracción relevante fue evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.9 g).

10 ^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.54 (dd, 2H), 2.10 (dd, 2H), 1.69 – 1.49 (m, 8H).

d) (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-(2-tienil)cicloheptanocarboxilato



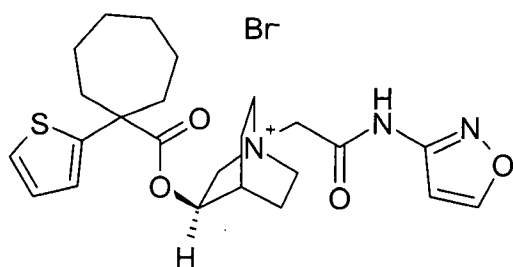
15

Metil 1-(2-tienil)cicloheptanocarboxilato (Ejemplo 13c) (0.27 g) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (0.288 g) fueron refluidos en tolueno (100 mL) conteniendo hidruro de sodio (~10 mg) en un aparato de Dean y Stark durante 24 horas. La reacción fue particionada entre agua (50 mL) y éter (2 x 50 mL) y la capa de éter fue separada, secada (MgSO_4) y evaporada. El
20 producto crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílice eluyendo con etil acetato / trietilamina (99/1) para proporcionar el compuesto del título (0.24 g) como un aceite.

m/e 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

e) (3*R*)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-([1-(2-tienil)cicloheptil]carbonil)oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

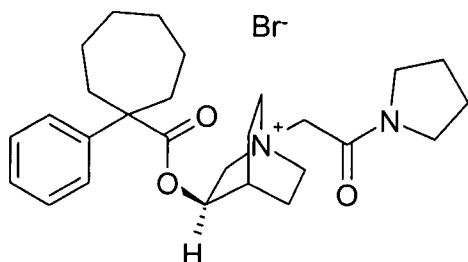


A (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-(2-tienil)cicloheptanocarboxilato (Ejemplo 13d) (0.12 g) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido 2-bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida (Ejemplo 4a) (73.8 mg). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el producto cristalizado. El sólido fue recristalizado tres veces con etil acetato, filtrado y secado para proporcionar el compuesto del título (103 mg).

m/e 458 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.19 – 3.99 (m, 1H), 3.77 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.41 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 1.65 (m, 6H), 1.63 – 1.46 (m, 8H).

Ejemplo 14: (3*R*)-1-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

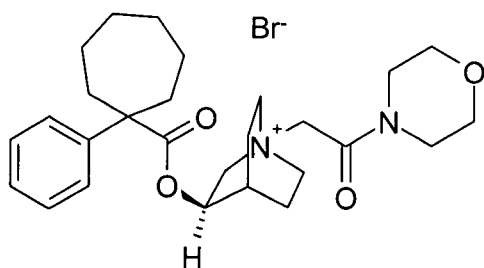


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(bromoacetil)pirrolidina.

m/e 439 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.24 (tt, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 4H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 5H),
5 1.85 – 1.64 (m, 3H), 1.69 – 1.43 (m, 10H).

Ejemplo 15: (3*R*)-1-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro

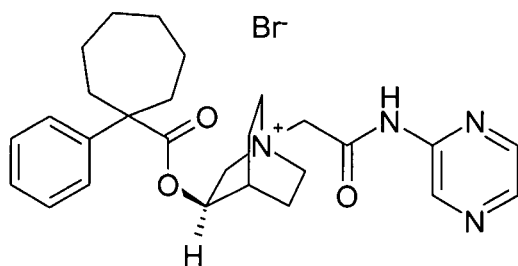


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(bromoacetil)morfolina.

15 m/e 455 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.25 (tt, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 8H), 3.46 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.74 (m, 1H),
20 1.65 – 1.47 (m, 10H).

Ejemplo 16: (3*R*)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida.

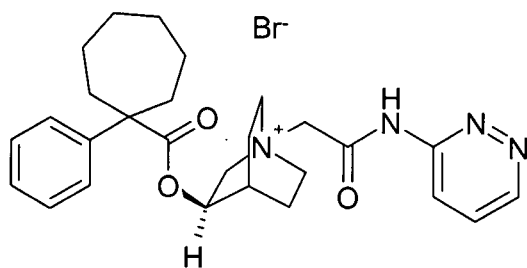
5

m/e 463 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 11.37 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.50 – 8.46 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 4H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 3H), 2.25 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 3H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.45 (m, 8H).

10

Ejemplo 17: (3*R*)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



15

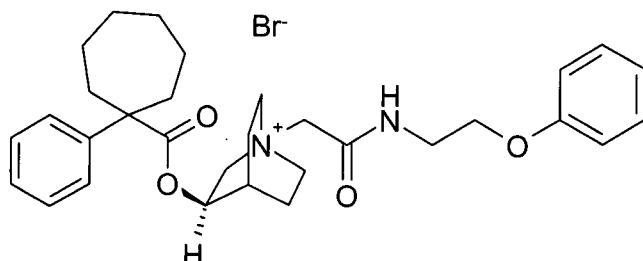
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-piridazin-3-ilacetamida.

20 m/e 463 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 11.68 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.34 (s, 2H),

4.16 – 4.06 (m, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 4H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.45 (m, 8H).

Ejemplo 18: (3*R*)-1-{2-Oxo-2-[(2-fenoxietil)amino]etil}-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

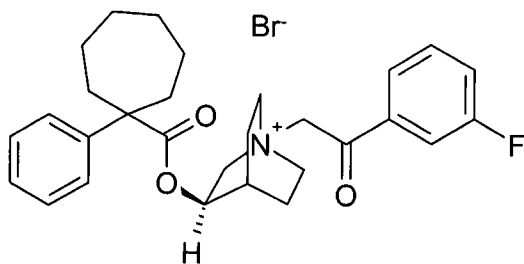


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-(2-fenoxietil)acetamida.

m/e 505 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 8.82 (t, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 7H), 6.98 – 6.91 (m, 3H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 4H), 3.64 – 3.46 (m, 4H), 3.37 – 3.27 (m, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.42 – 2.25 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 8H).

Ejemplo 19: (3*R*)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



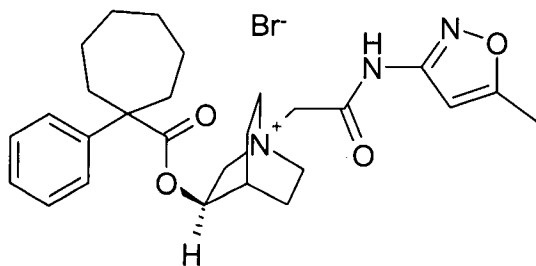
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona.

5 m/e 464 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 5.20 – 5.14 (m, 3H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 4H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.30 (d, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.68 – 1.45 (m, 8H).

10

Ejemplo 20: (3*R*)-1-{2-[(5-Metilisoxazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



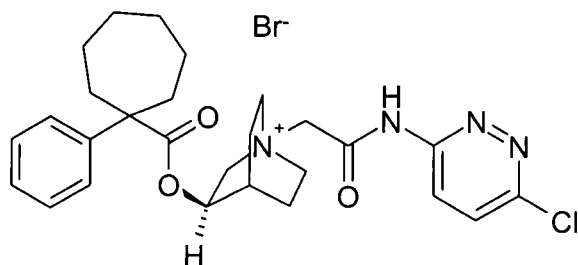
15 El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida.

m/e 466 [M]⁺

20 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 11.55 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.67 – 3.53 (m, 4H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.43 (m, 8H).

25

Ejemplo 21: (3*R*)-1-{2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

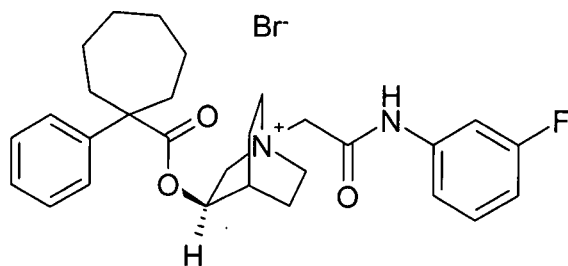


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano
5 (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-(6-cloropiridazin-3-il)acetamida.

m/e 497 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.15 – 4.07
10 (m, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 4H), 3.47 – 3.30 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.43 (m, 8H).

Ejemplo 22: (3*R*)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



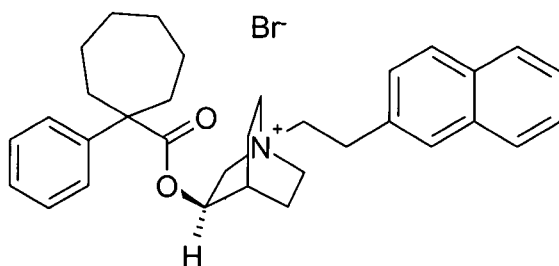
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano
15 (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-(3-fluorofenil)acetamida.

m/e 479 $[M]^+$

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 4H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.43 (m, 9H).

5

Ejemplo 23: (3*R*)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



10 El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-(2-bromoetil)naftaleno.

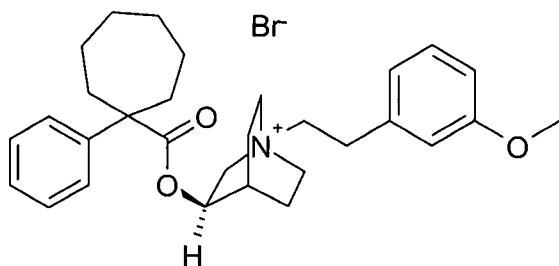
m/e 482 [M]⁺

15 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 – 3.36 (m, 6H), 3.26 (d, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.66 – 1.43 (m, 8H).

20

Ejemplo 24: (3*R*)-1-[2-(3-Metoxifenil)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

BA



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-([(1-*fenilcicloheptil*)carbonil]oxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno.

5

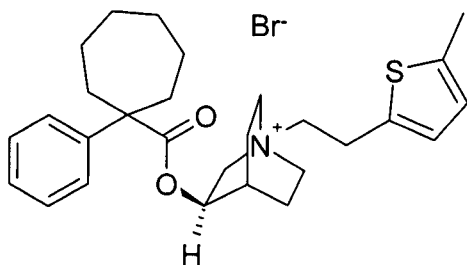
m/e 462 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 – 3.40 (m, 5H), 3.26 (d, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.66 – 1.43 (m, 9H).

10

Ejemplo 25: (3*R*)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-([(1-*fenilcicloheptil*)carbonil]oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

15



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-([(1-*fenilcicloheptil*)carbonil]oxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-(2-bromoetil)-5-metiltiofeno.

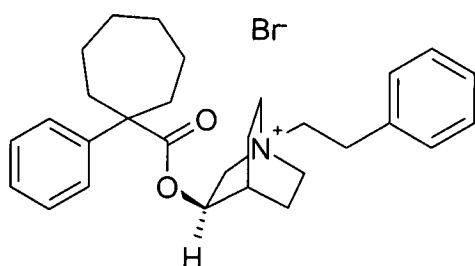
20

m/e 452 $[M]^+$

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.52 – 3.34 (m, 5H), 3.23 (d, 1H), 3.19 – 2.98 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.03 – 1.82 (m, 3H), 1.74 – 1.41 (m, 10H).

5

Ejemplo 26: (3*R*)-3-[[[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y (2-bromoetil)benceno.

10

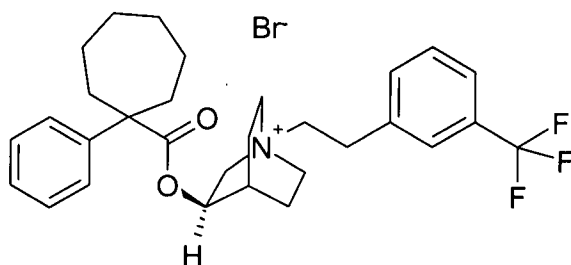
m/e 432 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.39 – 7.22 (m, 10H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.42 (t, 4H), 3.24 (d, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.42 (m, 9H).

15

Ejemplo 27: (3*R*)-3-[[[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

20



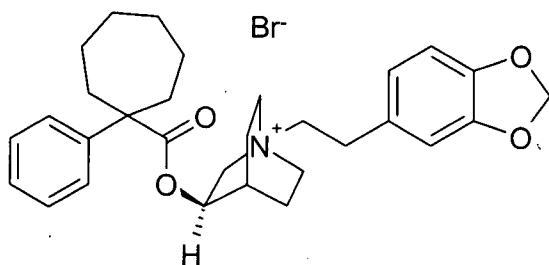
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno.

5 m/e 500 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.56 – 3.39 (m, 5H), 3.26 (d, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 3H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.43 (m, 9H).

10

Ejemplo 28: (3*R*)-1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



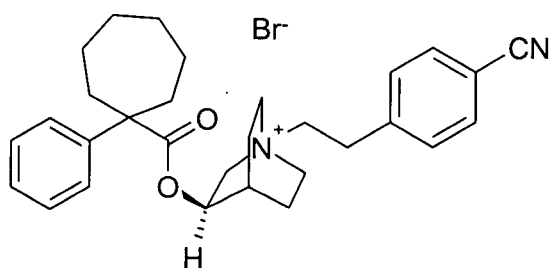
15 El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 5-(2-bromoetil)-1,3-benzodioxol.

m/e 476 [M]⁺

20 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 4H), 3.21 (d, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 2.03 – 1.80 (m, 3H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 9H).

25

Ejemplo 29: (3*R*)-1-[2-(4-Cianofenil)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

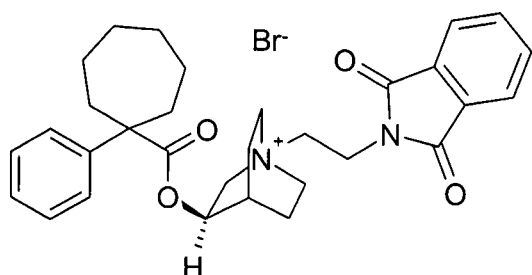


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 4-(2-bromoetil)benzonitrilo.

m/e 457 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 7.85 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.25 (td, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 5H), 3.23 (d, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 3H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 3H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.46 (m, 9H).

Ejemplo 30: (3*R*)-1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



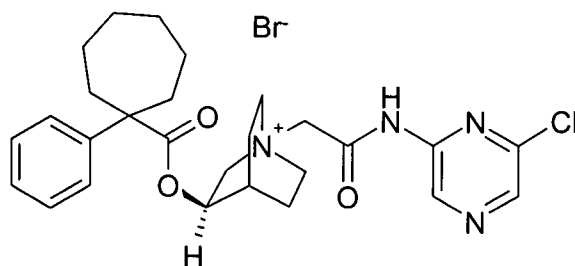
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-(2-bromoetil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona.

m/e 501 $[M]^+$

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.95 – 7.85 (m, 4H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.08 – 5.02 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 3H), 3.56 – 3.37 (m, 5H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 3H), 1.75 – 1.41 (m, 10H).

5

Ejemplo 31: (3*R*)-1-{2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



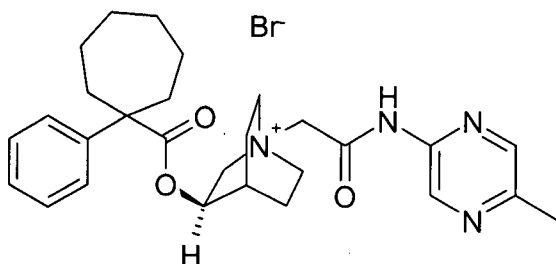
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-[1-(bromometil)ciclopropil]-4-clorobenceno.

5 m/e 492 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.49 (dd, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 4.98 – 4.93 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.64 (ddd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.65 – 1.37 (m, 8H), 1.35 – 1.21 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 1H).

Ejemplo 33: (3*R*)-1-{2-[(5-Metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

15



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-(5-metilpirazin-2-il)acetamida.

20

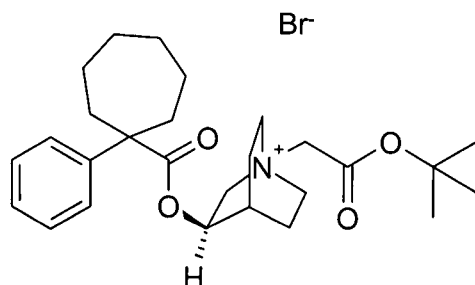
m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 11.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 4H), 3.46 – 3.27 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.45 (m, 8H).

25

Ejemplo 34: (3R)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

- a) (3R)-1-(2-*tert*-Butoxi-2-oxoetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-
5 azoniabicyclo[2.2.2]octano

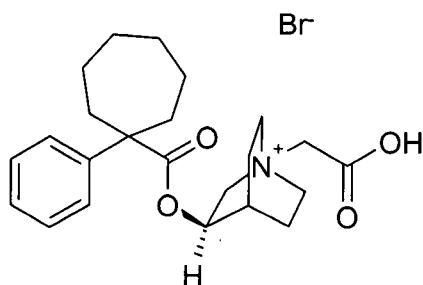


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del
10 Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano
(Ejemplo 1) y *tert*-butil bromoacetato.

m/e 442 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.25 (tt, 1H), 5.14 – 5.09 (m,
15 1H), 4.31 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 4H), 3.39 – 3.28 (m,
1H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 1H),
1.69 – 1.45 (m, 9H), 1.47 (s, 9H).

- b) (3R)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



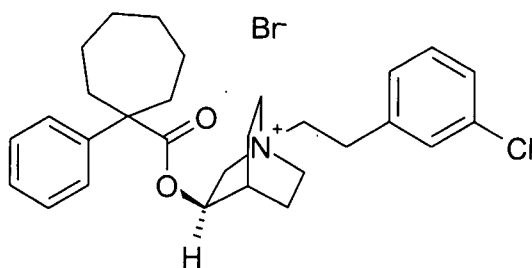
(3*R*)-1-(2-*tert*-Butoxi-2-oxoetil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (0.950 g) fue disuelto en ácido trifluoroacético (2 mL) y se dejó reposar durante 3.5 horas. La solución fue evaporada hasta secarse y el aceite residual disuelto en acetonitrilo (30 mL) y tolueno (30 mL). La solución fue evaporada hasta secarse y el procedimiento repetido. El aceite resultante fue disuelto en acetonitrilo (30 mL) y dietil éter (80 mL) añadido. Los cristales resultantes de (*R*)-1-(carboximetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (0.600 g) fueron recogidos por filtración, lavados con éter y secados.

10 m/e 342 [M+H-CO₂]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.61 – 3.46 (m, 4H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 2.02 – 1.83 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.44 (m, 9H).

15

Ejemplo 35: (3*R*)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



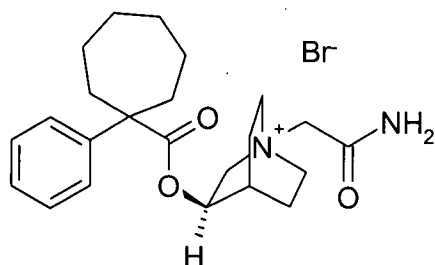
20 El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

m/e 466 [M]⁺

25 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.52 – 3.35 (m, 5H), 3.23 (d,

1H), 3.10 – 2.90 (m, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.04 – 1.82 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 8H).

5 **Ejemplo 36: (3*R*)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro**



10 A (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.05 g) en acetonitrilo (1 mL) fue añadida 2-bromoacetamida (0.021 g). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días y el acetonitrilo fue eliminado con una corriente de nitrógeno. El sólido fue lavado con etil acetato y puesto bajo alto vacío y luego agitado con amoníaco acuoso (33%, 1 mL) durante dos días. El amoníaco y el agua fueron eliminados con una corriente de nitrógeno y los últimos rastros eliminados bajo alto vacío para proporcionar el producto del título (42 mg).

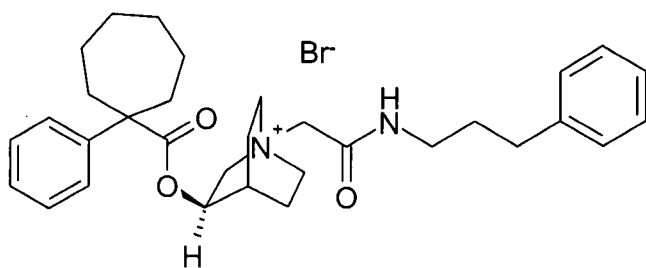
15

m/e 385 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.64 (d, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 3.46 – 3.29 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 3H), 1.80 – 1.42 (m, 11H).

20

Ejemplo 37: (3*R*)-1-{2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-*N*-(3-fenilpropil)acetamida.

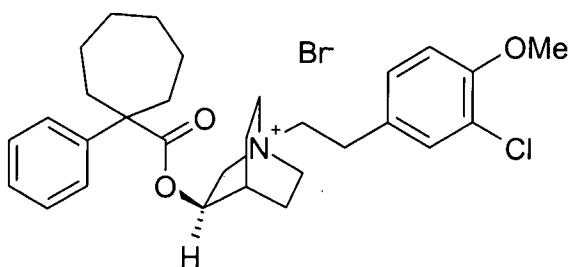
5

m/e 503 $[M]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 8.60 (t, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.64 – 3.47 (m, 5H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 3.14 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.60 (t, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 3H), 1.73 (quinteto, 2H), 1.67 – 1.43 (m, 8H).

10

Ejemplo 38: (3*R*)-1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



15

El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 4-(2-bromoetil)-2-cloro-1-metoxibenceno.

m/e 496 $[M]^+$

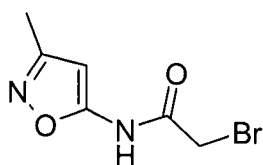
20

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 7.44 (d, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 – 3.45 (m,

1H), 3.45 – 3.29 (m, 4H), 3.24 (d, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 2.04 – 1.81 (m, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.66 – 1.40 (m, 9H).

5 **Ejemplo 39: (3R)-1-{2-[(3-Metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro**

a) 2-Bromo-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida



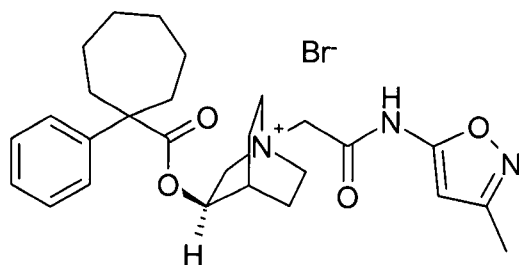
10

3-Metilisoxazol-5-amina (2.9 g) y carbonato de potasio (9.8 g) fueron suspendidos en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente, 2-bromoacetil bromuro (6 g) fue añadido en forma de gotas. La mezcla se dejó agitar durante la noche. Agua (0.3 mL) fue añadida junto con una cantidad adicional de carbonato de potasio (3 g) y la reacción se agitó

15 durante unos 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue vertida en agua (100 mL) y extraída con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Sulfato de Magnesio y luego evaporados al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílice eluyendo con etil acetato / isohexano (50:50) para dar el compuesto del subtítulo (4.8 g).

20

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 11.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).



A (3R)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0.1 g) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido 2-bromo-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida.

(Ejemplo 39a) (74 mg). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo fue eliminado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílice eluyendo con metanol/diclorometano (10:90) para proporcionar el compuesto del título (75 mg).

5

m/e 466 $[M]^+$

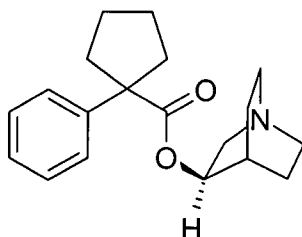
^1H NMR (299.947 MHz, DMSO- D_6) δ 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.68 – 3.52 (m, 4H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 2.04 – 1.43 (m, 14H).

10

Preparación de los Ejemplos Comparativos 1 – 9 referidos en la Tabla 3

Ejemplo Comparativo 1: (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclopentanocarboxilato

15



20

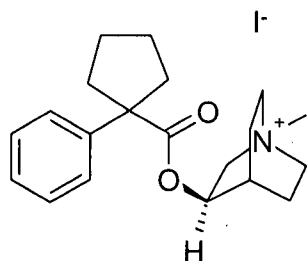
A metil 1-fenilciclopentanocarboxilato (1.8 g) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (1.1 g) en tolueno (100 mL) fue añadido hidruro de sodio (100 mg, 80% en aceite). La mezcla fue calentada hasta el reflujo en un aparato de Dean y Stark durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (125 mL). La capa orgánica resultante fue separada, secada (MgSO_4) y evaporada hasta un aceite el cual fue purificado en sílice eluyendo con etil acetato conteniendo 2% trietilamina para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1.2 g).

25

m/e 300 $[M+H]^+$

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.29 – 7.39 (m, 4H), 7.20 – 7.27 (m, 1H), 4.55 – 4.62 (m, 1H), 2.98 (ddd, 1H), 2.41 – 2.68 (m, 4H), 2.19 – 2.26 (m, 1H), 1.14 – 1.90 (m, 13H).

Ejemplo Comparativo 2: (3*R*)-1-Metil-3-[(1-fenilciclopentil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano yoduro

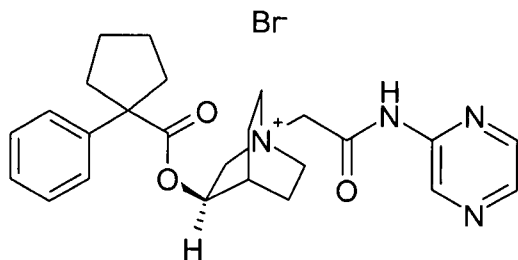


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 2, usando (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclopentanocarboxilato (Ejemplo Comparativo 1) y yodometano.

m/e 314 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.31 – 7.42 (m, 4H), 7.23 – 7.30 (m, 1H), 4.95 – 5.01 (m, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.14 – 3.43 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.56 – 2.64 (m, 2H), 2.09 – 2.15 (m, 1H), 1.78 – 2.02 (m, 4H), 1.63 – 1.75 (m, 5H), 1.49 – 1.59 (m, 1H).

Ejemplo Comparativo 3: (3*R*)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[(1-fenilciclopentil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro

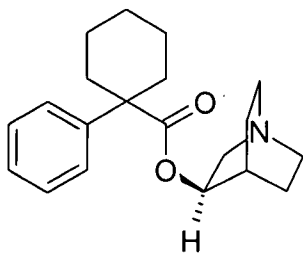


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclopentanocarboxilato (Ejemplo Comparativo 1) y 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida.

m/e 435 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.45 – 8.50 (m, 2H), 7.22 – 7.43 (m, 5H), 5.03 – 5.10 (m, 1H), 4.29 – 4.36 (m, 2H), 4.04 – 4.14 (m, 1H), 3.56 – 3.72 (m, 4H), 3.42 – 3.54 (m, 1H), 2.56 – 2.70 (m, 2H), 2.16 – 2.25 (m, 1H), 1.57 – 2.03 (m, 10H).

Ejemplo Comparativo 4: (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclohexanocarboxilato

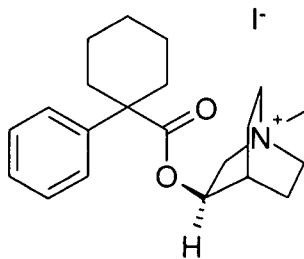


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 1, usando metil 1-fenilciclohexanocarboxilato y (*R*)-quinuclidin-3-ol.

m/e 314 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 3.01 (ddd, 1H), 2.68 – 2.35 (m, 6H), 1.82 – 1.16 (m, 14H).

Ejemplo Comparativo 5: (3*R*)-1-Metil-3-{[(1-fenilciclohexil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano yoduro

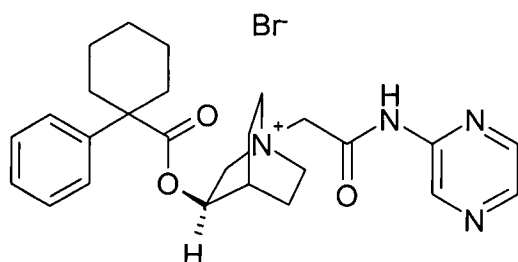


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 2, usando (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclohexanocarboxilato (Ejemplo Comparativo 4) y yodometano.

5 m/e 328 [M]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.33 – 7.44 (m, 4H), 7.24 – 7.30 (m, 1H), 5.00 – 5.07 (m, 1H), 3.82 (ddd, 1H), 3.11 – 3.43 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.32 – 2.45 (m, 2H), 2.11 – 2.17 (m, 1H), 1.22 – 1.97 (m, 12H).

10 **Ejemplo Comparativo 6: (3*R*)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[(1-fenilciclohexil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro**



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del

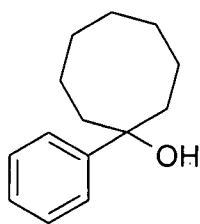
15 Ejemplo 3, usando (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclohexanocarboxilato (Ejemplo Comparativo 4) y 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida.

m/e 449 [M]⁺

20 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.44 – 8.51 (m, 2H), 7.33 – 7.46 (m, 4H), 7.22 – 7.30 (m, 1H), 5.07 – 5.17 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 – 4.17 (m, 1H), 3.56 – 3.72 (m, 4H), 3.44 – 3.56 (m, 1H), 2.34 – 2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.21 – 2.02 (m, 12H).

25 **Ejemplo Comparativo 7: (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclooctanocarboxilato**

a) 1-Fenilciclooctanol



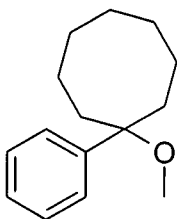
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 1a) usando ciclooctanona (5.04 g) para proporcionar el compuesto requerido (8.5 g).

5

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 2.13 – 1.82 (m, 4H), 1.83 – 1.65 (m, 4H), 1.64 – 1.46 (m, 7H).

b) 1-Metoxi-1-fenilciclooctano

10



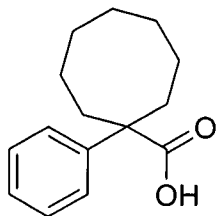
El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 1b) usando 1-fenilciclooctanol (Ejemplo Comparativo 7a) (8.5 g) para proporcionar el compuesto requerido (12 g de material crudo).

15

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.10 (dd, 2H), 1.96 (dd, 2H), 1.82 – 1.36 (m, 10H).

c) Ácido 1-fenilciclooctanocarboxílico

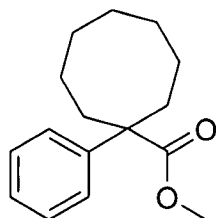
20



El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del Ejemplo 1c usando 1-metoxi-1-fenilciclooctano (Ejemplo 2(b)) (8 g) para proporcionar el compuesto requerido (1.6 g).

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 2.38 (dd, 2H),
5 2.18 (dd, 2H), 1.72 – 1.34 (m, 10H).

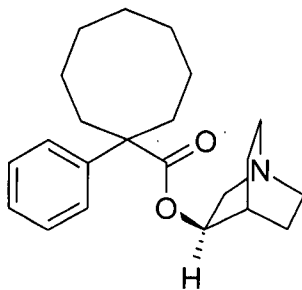
d) Metil 1-fenilciclooctanocarboxilato



10 Ácido 1-fenilciclooctanocarboxílico (Ejemplo 2(c)) (1.6 g) fue refluído en metanol (150 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) durante 48 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en éter (100 mL) el cual fue lavado con agua (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y agua (100 mL), secado (MgSO₄) y evaporado para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.6 g) como un aceite.

15 ¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.18 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 1.71 – 1.39 (m, 10H).

20 **Ejemplo Comparativo 7: (3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclooctanocarboxilato**

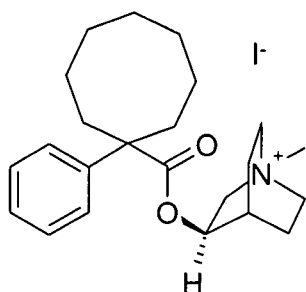


El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 1, usando metil 1-fenilciclooctilcarboxilato (Ejemplo Comparativo 7(d)) y (*R*)-quinuclidin-3-ol.

5 m/e 342 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.17 – 7.39 (m, 5H), 4.71 – 4.77 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.14 – 2.86 (m, 10H), 1.06 – 1.93 (m, 14H).

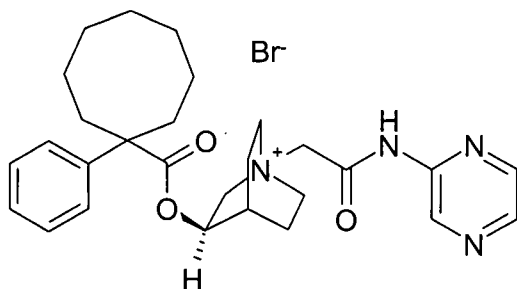
Ejemplo Comparativo 8: (3*R*)-1-Metil-3-{[(1-fenilciclooctil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano yoduro



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 2, usando (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclooctilcarboxilato (Ejemplo Comparativo 7) y yodometano.

m/e 356 [M]⁺

Ejemplo Comparativo 9: (3*R*)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-{[(1-fenilciclooctil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 1-fenilciclooctilcarboxilato (Ejemplo Comparativo 7) y 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida. m/e 477 [M]⁺

5

Análisis Farmacológicos

Ensayo de Actividad del Receptor M₃

La afinidad (pIC₅₀) de los compuestos al receptor M₃ fue determinada por unión de competencia de [³H]N-metil escopolamina (NMS) a membranas celulares CHO-K1 (Ovario de Hamster Chino) que expresan el receptor muscarínico M₃ de la acetilcolina humana (M₃-ACh) en un formato de ensayo de proximidad de centello (SPA).

Las perlas SPA fueron precubiertas con membranas y luego incubadas a 2 mg de perlas por pocillo con diluciones seriadas de los compuestos de la invención, [³H]NMS a 0.2 nM, Kd medio (constante de disociación determinada experimentalmente) y buffer de ensayo (20 mM HEPES pH 7.4 con 5 mM MgCl₂). El ensayo fue conducido en un volumen final de 200 μL, en presencia de 1% (v/v) dimetil sulfóxido (DMSO). La unión total de [³H]NMS fue determinada en ausencia de compuesto de competencia y la unión no específica de [³H]NMS fue determinada en presencia de 1 μM atropina. Las placas fueron incubadas durante 16 horas a temperatura ambiente y luego leídas en Wallac MicrobetaTM usando un protocolo ³H normalizado. El pIC₅₀, definido como el logaritmo negativo de la concentración de compuesto requerida para 50% de reducción en la unión específica [³H]-NMS, fue determinado. La Tabla 1 muestra las figuras pIC₅₀ para algunos Ejemplos representativos.

25 Tabla 1

100

Compuesto del Ejemplo No.	pIC ₅₀
1	10.2
2	8.5
3	10.3
4	10.2
10	8.5
16	10.1

La Tabla 2 da fortalezas IC₅₀ para los compuestos de los ejemplos.

Tabla 2

Ejemplo No.	IC ₅₀ Unión M3	Ejemplo No.	IC ₅₀ Unión M3	Ejemplo No.	IC ₅₀ Unión M3
1	+++	15	++	29	++
2	++	16	+++	30	+
3	+++	17	+++	31	+++
4	+++	18	+++	32	++
5	+	19	+++	33	+++
6	+	20	+++	34	+
7	+	21	+++	35	+++
8	+	22	+++	36	+++
9	+	23	+++	37	++
10	++	24	+++	38	+++
11	+++	25	+++	39	+++
12	+++	26	+++		
13	+++	27	+++		
14	++	28	+++		

5 IC₅₀ Unión M3 <2nM “+++”; IC₅₀ 2–10nM “++”; IC₅₀ > 10nM “+”; NT – No probado.

Una característica de los compuestos de la presente invención es que estos comprenden un anillo cicloheptil (anillo C7). Como es mostrado en la Tabla 3, la incorporación de un anillo cicloheptil en los compuestos de la presente invención da a los compuestos significativamente mayores actividades pIC₅₀ M₃ que de otra manera compuestos idénticos que comprenden anillos ciclopentil (C5), ciclohexil (C6) o ciclooctil (C8).

Tabla 3 – datos M3 pIC₅₀ para los ejemplos representativos de acuerdo a la invención (C7) y ejemplos comparativos conteniendo anillos ciclopentil (C5), ciclohexil (C6) y ciclooctil (C8)

pIC ₅₀ del compuesto cicloheptil (C7)	pIC ₅₀ de los compuestos comparativos que contienen un anillo ciclopentil (C5), ciclohexil (C6) o ciclooctil (C8) en lugar de cicloheptil (C7)		
C7	C5	C6	C8
10.2 (Ej. 1)	8.7 (Ej. Comp. 1)	8.9 (Ej. Comp. 4)	9.1 (Ej. Comp. 7)
8.5 (Ej. 2)	7.4 (Ej. Comp. 2)	7.3 (Ej. Comp. 5)	7.4 (Ej. Comp. 8)
10.1 (Ej. 16)	9.5 (Ej. Comp. 3)	9.7 (Ej. Comp. 6)	9.5 (Ej. Comp. 9)

Medición de la Unión de la Proteína Plasmática

La extensión de la unión de la proteína plasmática fue determinada a través de diálisis de equilibrio de un compuesto entre plasma humano y buffer acuoso a 37°C y determinación de la concentración del compuesto en el plasma y buffer por HPLC–MS/MS.

Método

Las células de diálisis (corte de peso molecular 5000) fueron preparadas enjuagando con agua seguido por el remojo en el buffer de diálisis durante un mínimo de 1 hora. El buffer de diálisis era solución salina buffer isotónica pH 7.4. Las soluciones madres del compuesto en dimetilsulfóxido fueron preparadas a una concentración de 0.5 mM. Plasma Humano concentrado congelado fue obtenido de voluntarios.

La solución DMSO madre de un compuesto fue añadida al plasma en una proporción de 10 µl de DMSO a cada ml de plasma. Esto dio un 1% DMSO en la solución de plasma con cada compuesto a una concentración de 5 µM.

5 Las células de la diálisis fueron entonces preparadas y la mitad de las células llenadas con 750 µl de buffer de diálisis y la otra mitad de las células con 750 µl de la solución de plasma del compuesto. Una vez preparadas las células fueron selladas y colocadas en una caja incubadora a 37°C. Estas células fueron luego rotadas durante un mínimo de 4 horas para equilibrar.

10

Después de la equilibración 500 µl de las muestras de buffer fueron eliminadas y añadidas a los viales HPLC solas con 100 µl de plasma (muestra en plasma diluido 6 veces), y 100 µl de las muestras de plasma fueron eliminadas y añadidas a los viales HPLC solas con 500 µl de buffer de diálisis (muestra en plasma diluido 6 veces).

15

Las muestras fueron entonces analizadas usando HPLC–MS/MS. Una curva de calibración de cuarto puntos fue obtenida por diluciones de las soluciones madre con plasma diluido 6 veces a concentraciones de 0.013 µM, 0.05 µM, 0.25 µM y 1.25 µM que fueron inyectadas en este orden seguido por la muestra de buffer y luego la muestra de plasma.

20

Cálculos

La concentración del compuesto en las muestras fueron determinadas usando el programa MassLynx versión 4.1 (producido por Waters/Micromass) que automáticamente calculó una curva de calibración y la concentración del compuesto en las células. La unión de la proteína plasmática fue determinada a partir de la curva de calibración como el porcentaje de compuesto unido en el plasma humano (% unión) usando la siguiente ecuación;

25

$$\% \text{ unión} = 100 - 100 \left(\frac{\frac{\text{área pico buffer}}{\text{volumen inyección buffer}}}{5 \left(\frac{\text{área pico plasma}}{\text{volumen inyección plasma}} \right)} \right)$$

30

Para el Ejemplo 16 la figura de la unión de la proteína plasmática humana medida usando el procedimiento descrito anteriormente fue 94% de unión.

Broncoconstricción Inducida por Metacolina in vivo

Conejillos de indias Dunkin–Hartley (300 – 600g) fueron suministrados por un establecimiento de cría designado. Los animales fueron dosificados con compuesto de prueba o vehículo por inhalación en conejillos de indias concientes o por instilación intratraqueal (0.5ml/kg) bajo anestesia gaseosa recuperable (5% halotano). Los animales se dejaron recuperar de la anestesia antes de la medición de la broncoconstricción. Hasta 48 horas posteriores a la dosificación los conejillos de indias fueron terminalmente anestesiados con sodio pentobarbitona (60 mg/kg), la tráquea canulada para ventilación artificial y la vena yugular fue canulada para la administración intravenosa de metacolina. Los conejillos de indias fueron ventilados usando una bomba de respiración de volumen constante (Ventilador Harvard Rodent modelo 683) a una tasa de 60 respiración/min y un volumen de respiración pulmonar de 5 ml/kg durante la preparación quirúrgica. La función pulmonar (resistencia y rendimiento del pulmón) fue medida en conejillos de indias anestesiados y ventilados usando un sistema de medición pulmonar Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá) conectado a la cánula traqueal. Los animales fueron ventilados (patrón de ventilación casi sinusoidal) a 60 respiraciones/min a un volumen de respiración pulmonar de 5 ml/kg. Una presión expiratoria final positiva de 2–3 cmH₂O fue aplicada. La resistencia respiratoria fue medida usando la facilidad “instantánea” Flexivent (1 segundo de duración, 1 Hz de frecuencia). La resistencia y rendimiento pulmonar fue medida antes y después de la administración intravenosa de metacolina (3, 10 y 30 ug/kg). El aumento del pico en la resistencia seguido del desafío con metacolina fue calculado y el efecto del compuesto de prueba en los cambios de la función pulmonar inducidos por la metacolina fue calculado.

El porcentaje de inhibición de broncoconstricción fue calculado en cada dosis de metacolina como sigue:

$$\frac{[\text{Cambio en resistencia en grupo tratado con vehículo} - \text{Cambio en resistencia en grupo tratado con compuesto}]}{[\text{Cambio en resistencia en grupo tratado con vehículo}]} \times 100$$

Inhibición de la salivación inducida por pilocarpina por compuestos administrados i.n..

Conejillos de indias (450–550g) suministrados por Harlan UK o David Hall, Staffs UK y aclimatados a las facilidades en-casa durante un mínimo de tres días antes del uso. Los

conejiillos de indias fueron asignados de manera aleatoria en grupos de tratamiento y pesados. Cada animal fue ligeramente anestesiado (4% Halotano) y se administró compuesto o vehículo intranasalmente (0.5ml/kg) hasta 24 horas antes del desafío con pilocarpina. En el punto del tiempo de prueba, los conejiillos de indias fueron

5 terminalmente anestesiados con uretano (25% solución en H₂O, 1.5g/kg). Una vez que había desarrollado suficiente anestesia (ausencia de reflejo a pinchazo en el dedo del pie) cada animal tuvo una almohadilla absorbente colocada en la boca durante 5 minutos para secar la saliva residual, esta almohadilla fue eliminada y recolocada con una nueva almohadilla prepesada durante 5 minutos para establecer una lectura de la producción de

10 saliva de línea base. Al final de este período de 5 minutos la almohadilla fue eliminada y pesada. Una nueva almohadilla prepesada fue insertada en la boca antes de que cada animal recibiera pilocarpina administrada s.c. bajo la piel en la parte trasera del cuello (0.6mg/kg @ 2ml/kg). La almohadilla fue eliminada, pesada y recolocada con una nueva almohadilla prepesada cada 5 minutos hasta 15 minutos.

15

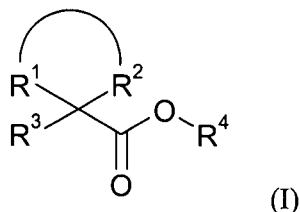
La producción de saliva fue calculada sustrayendo el peso prepesado de la almohadilla de la almohadilla pesada después de cada período de 5 minutos y estos números adicionados juntos para producir una acumulación de saliva durante 15 minutos. Cada período de 5 minutos pudiera ser analizado además del período de registro completo de 15 minutos. La

20 producción de saliva de línea base fue asumida como constante y multiplicada por tres para producir una lectura para la producción de saliva de línea base durante 15 minutos.

La inhibición de la saliva producida por el compuesto pudiera ser calculada usando la siguiente ecuación: $(1 - (\text{línea base} - \text{Prueba}) / (\text{línea base} - \text{Veh})) * 100$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),

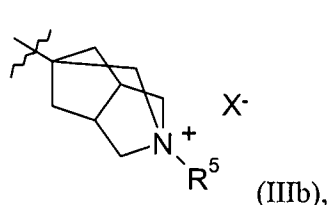
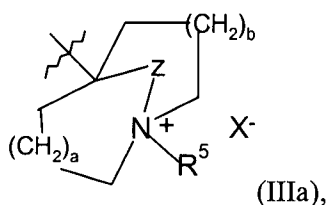
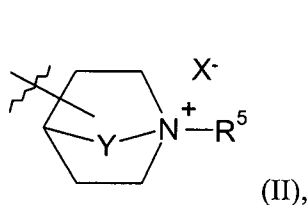


donde

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 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 (II) o (IIIa) o (IIIb);



donde

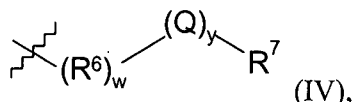
Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en la posición 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-CH_2-$;

R⁵ representa un grupo de la fórmula (IV)



donde

5 w es 0 ó 1;

R⁶ representa C₁₋₄ alquileo 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;

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

10 Q representa O, S(O)₀₋₂, NR⁸, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸-, -NR⁸CO-, -NR⁸SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -HC=CH- o etinileno;

R⁷ representa un grupo cíclico 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, C₁₋₄ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, un grupo cíclico Cyc² y -OCyc²; y R⁷ puede adicionalmente representar hidrógeno cuando Q representa O, NR⁸, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸-, -C(O)O-, -HC=CH- o etinileno;

Cyc¹ y Cyc² 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 los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más

20 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, fenil y C₁₋₆ alquil, dicho fenil o 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;

25 R⁸ representa hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

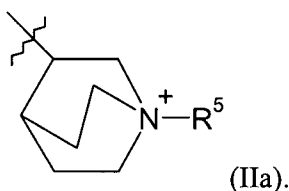
R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₆ alquil) y N(C₁₋₆ alquil)₂; y

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno

30 independientemente representa hidrógeno o 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; 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 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;
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, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, OCF_3 y C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} 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 R^1 y R^2 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 C_{1-4} alquil.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo cicloalquil de 7 miembros y R^3 representa fenil.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^4 representa un grupo de la fórmula (IIa)



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^5 representa C_{1-4} alquil, dicho C_{1-4} 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

10 $-C_{1-4} \text{ alquileo}-Q-R^7$;

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 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

25 $-C_{1-4} \text{ alquileo}-Q-Cyc^1$;

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 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,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (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,
- 10 (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-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[[1-Fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-1-
15 azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Metoxibencil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Fenoxietil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
X,
- 20 (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-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
25 azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-Oxo-2-[(2-fenoxietil)amino]etil}-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(5-Metilisoxazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (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,
- (3R)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-[2-(3-Metoxifenil)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-3-[[1-(Fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-(2-feniletil)-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,
- (3R)-1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (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,
- 25 (3R)-1-{2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil}-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(5-Metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

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

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

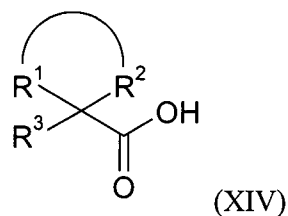
5 (3*R*)-1-{2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

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

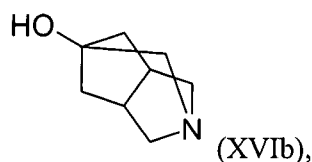
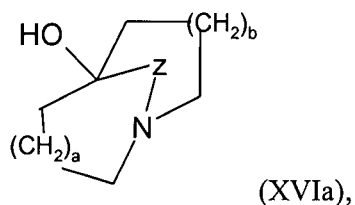
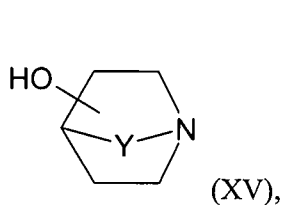
10 (3*R*)-1-{2-[(3-Metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

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

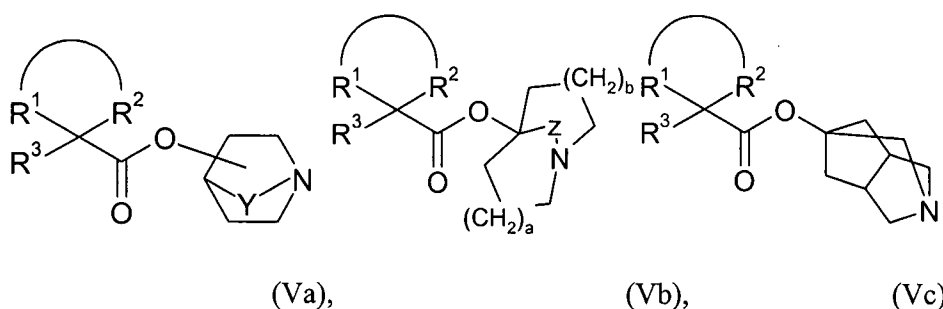
10. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1, el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV) donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), o un C_{1-6} alquil éster, anhídrido ácido o haluro ácido de este,



20 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.

10 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
15 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
20 reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.

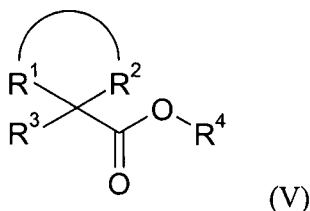
14. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15. Un método de tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, el cual comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

16. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I) como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y al menos otro ingrediente activo seleccionado de:

- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- 5 • un agonista del adrenoceptor β_2 ;
- un modulador de la función del receptor de la quimioquina;
- un inhibidor de la función de la quinasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un agonista del receptor glucocorticoide esteroide y
- 10 • un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

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

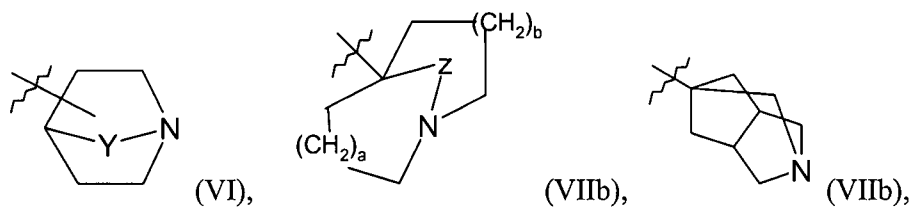


donde

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 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);



donde

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución en el anillo en el grupo (VI) puede ser en la posición 3 ó 4;

5 a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2; y

Z es $-\text{CH}_2-$.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 17
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Fecha: 2009-04-24 16:40:14 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

rera 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