



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-78490

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO
RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3"**



51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/08**

71. SOLICITANTE **ARGENTA DISCOVERY LTD**

DOMICILIO **ESSEX, INGLATERRA**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **28 JUL 2009**

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078490- -00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:12:27 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 202

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: **ARGENTA DISCOVERY LTD**

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

Nacionalidad o Domicilio: Essex, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: AVITABILE, Barbara, Giuseppina; FINCH, Harry; KNIGHT, Jamie, David; NADIN, Alan, John y RAY, Nicholas, Charles.

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

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000519

Fecha: 14/02/08

Publicación Internacional No. WO 2008/099186 A1

Fecha: 21/08/08

⑥

Título (54)

“DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3”

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/08

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

15/02/07

19/11/07

(31) Número de Solicitud

0702994.5

0722678.0

⑨

Comprobante de Pago No. 09-41,724

Fecha: 8 de Junio de 2009

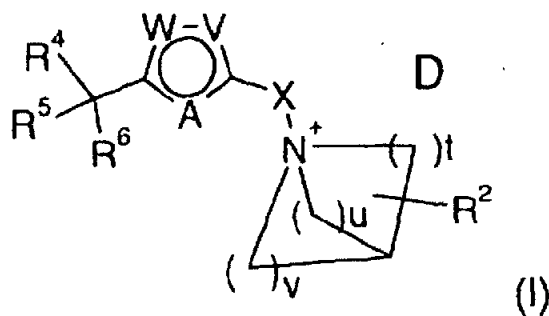
10

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, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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.G. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078490- -00000-0000

Fecha. 2009-07-28 17:12:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,724
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464490	08/06/2009	16,869,000.00

***** 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. 2008-07-16-518
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Certificado Notarial, documento también escrito en español.

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Michael Lightowler
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

5. en Londres
6. el día 09 de julio de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **H844430**
9. Sello/Estampilla
Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
M. Western
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.



Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

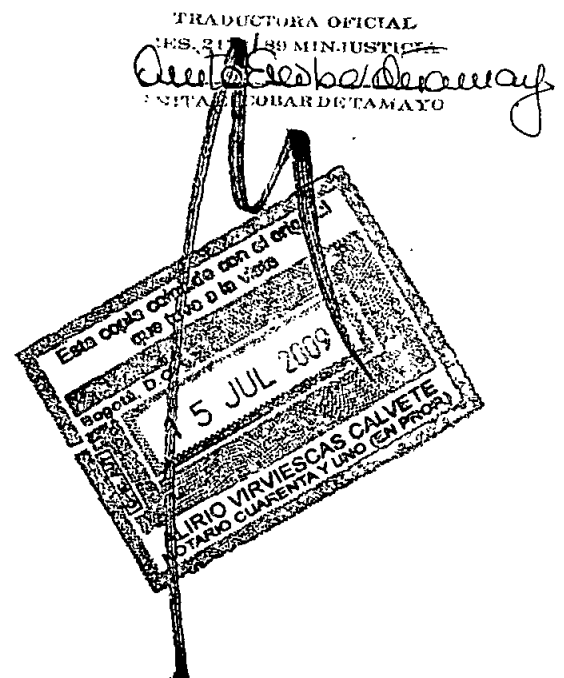
Dado y firmado este día 17 de junio de 2008 como una Escritura por Argenta Discovery Limited actuando por Colin Graham Knox

en presencia de:-

(firma: ilegible)

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de julio de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



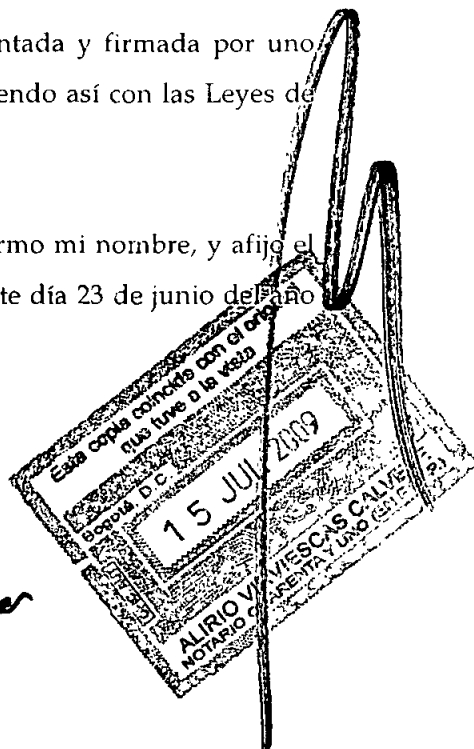
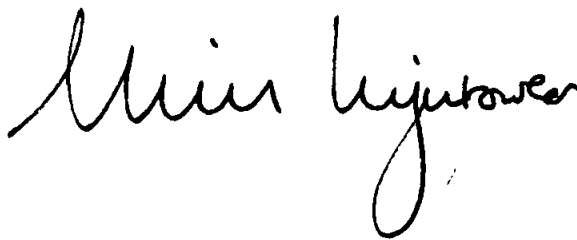
Documento No. : 270/08

Destino: La República de Colombia

Yo MICHAEL LIGHTOWLER Notario Publico debidamente admitido, jurado y autorizado a practicar bajo las leyes de Inglaterra y Gales, con practica en Brentwood en el condado de Essex Inglaterra certifico a continuación:

1. QUE ARGENTA DISCOVERY LIMITED es una compañía de responsabilidad limitada con legalmente constituida bajo las leyes Inglesas con el registro Numero 3671653 , que estipula su domicilio en él numero 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR Inglaterra (denominada de aquí en adelante como "la Compañía").
2. QUE COLIN KNOX es uno de los Directores de la Compañía.
3. QUE adjunto a la presente se encuentra la Carta Poder de la Compañía, con fecha el 17 de junio del 2008.
4. QUE la firma que aparece al final de la Carta Poder anexa pertenece a aquello denominado Colin Knox.
5. QUE La Ejecución de la Carta Poder es debidamente presentada y firmada por uno director de la Compañía en presencia de uno testigo, cumpliendo así con las Leyes de Inglaterra y Gales.

DOY FE Y TESTIMONIO DE QUE Yo el notario publico, firmo mi nombre, y afijo el sello de mi oficina ubicada en Brentwood Essex, Inglaterra este día 23 de junio del año dos mil ocho



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Michael Lightowler**
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **09 July 2008**

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 **H844430**

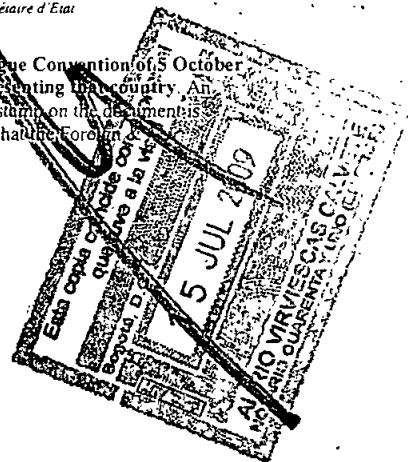
9. Stamp:
timbre:

10. Signature. **M. Western**



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.



firmados,

ARGENTA DISCOVERY LIMITED

con domicilio en

819 Spire Green Centre,
Flex Meadow, Harlow CM19 5TR

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, 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 en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir 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 17th day of June 2008 as
a deed by ARGENTA DISCOVERY LIMITED
acting by COLIN JAMES GRADHAM KNOX

The undersigned,

ARGENTA DISCOVERY
LIMITED

domiciled at

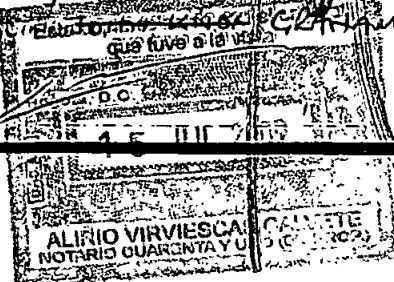
819 Spire Green Centre,
Flex Meadow, Harlow
CM19 5TR

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 17th day of June 2008
as a Deed by ARGENTA DISCOVERY LIMITED
acting by COLIN JAMES GRADHAM KNOX



ARGENTA DISCOVERY LTD

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2008/000519

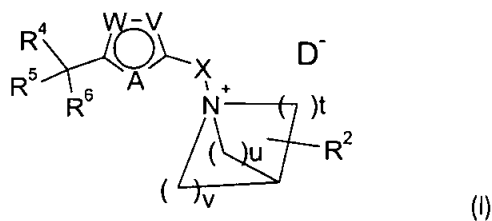
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 471/08
(22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s):	ARGENTA DISCOVERY LTD
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		(72) Inventor(es):	AVITABILE, Barbara, Giuseppina; FINCH, Harry; KNIGHT, Jamie, David; NADIN, Alan, John y RAY, Nicholas, Charles.
	0702994.5	15-02-07	GB		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
	0722678.0	19-11-07	GB			
(85) Fecha limite inicio fase nacional:					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	21-08-08
Fecha de presentación de la solicitud:					N° publicación:	WO 2008/099186 A1
No. de solicitud: PCT/GB2008/000519						
(54) Titulo: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3						

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I):



donde

R² es un grupo H, -(Z)_p-R⁷, -Z-Y-R⁷ o -Y-R⁷;

p es 0 ó 1;

R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, C₁-C₆-alquil y cicloalquil;

R⁶ es -OH, C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alcoxi, hidroxi-C₁-C₆-alquil, nitrilo, un grupo CONR¹R⁹ o un átomo de hidrógeno;

uno de W, V y A es N o NR¹¹; otro de W, V y A es N, O, S o CR⁸; y el último de W, V y A es N o CR⁸;

X es un grupo C₁-C₄-alquileno, C₂-C₄-alquenileno o C₂-C₄-alquinileno;

R⁷ es un grupo C₁-C₆-alquil, C₂-C₆-alquenil, aril, cicloalquil fusionado con aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, heterocicloalquil o cicloalquil;

t, u y v son independientemente seleccionados de 1, 2 ó 3, con la condición de que t, u y v no puedan todos ser simultáneamente 1;

Z es un grupo C₁-C₄-alquileno, C₂-C₄-alquenileno o C₂-C₄-alquinileno;

Y es un átomo de oxígeno, un grupo -OC(O)- , un grupo -N(H)C(O)- o un grupo -S(O)_n ;

n es 0, 1 ó 2;

R^1 , R^2 , R^3 y R^{11} son, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil; y

D- es un contraión farmacéuticamente aceptable;

donde, a menos que se indique lo contrario, cada aparición de alquil, alquénil, heterocicloalquil, aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, cicloalquil, alcoxi, alquilenil, alquénilenil, alquínilenil o cicloalquil fusionado con aril puede ser opcionalmente sustituida; y

donde cada cadena de alquénilenil contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces dobles carbono-carbono y cada cadena de alquínilenil contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces triples carbono-carbono.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-07-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/08

(71) Solicitante(s): **ARGENTA DISCOVERY LTD**

(72) Inventor(es): AVITABILE, Barbara, Giuseppina; FINCH, Harry; KNIGHT, Jamie, David; NADIN, Alan, John y RAY, Nicholas, Charles.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0702994.5	15-02-07	GB
	0722678.0	19-11-07	GB

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15-09-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **21-08-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 14-02-08

N° publicación: **WO 2008/099186 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2008/000519**

(54) Titulo: **DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3**

AD

११

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/08 A61K31/439 A61P11/00 A61P9/00 A61P1/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2007/017669 A (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; RAY NICHOLAS CHARLES [GB]; BULL RICHARD JA) 15 February 2007 (2007-02-15) examples	1-20
A	WO 2004/029053 A (NEUROSEARCH AS [DK]; PETERS DAN [DK]; OLSEN GUNNAR M [DK]; NIELSEN ELS) 8 April 2004 (2004-04-08) claims	1-20
A	WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application examples	1-20
	----- -/-- -----	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 May 2008		Date of mailing of the international search report 23/05/2008
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 Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000519

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STUBBINS ET AL.: "Antimuscarinic agents: furan analogs of benzilate esters" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 69, no. 5, 1980, pages 534-537, XP002479135 cited in the application page 535 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/000519

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 claims 14-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest 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/GB2008/000519

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007017669	A	15-02-2007	AU 2006277768 A1	15-02-2007
WO 2004029053	A	08-04-2004	AT 353899 T	15-03-2007
			AU 2003266222 A1	19-04-2004
			CA 2496585 A1	08-04-2004
			DE 60311853 T2	21-06-2007
			DK 1551835 T3	04-06-2007
			EP 1551835 A1	13-07-2005
			ES 2280836 T3	16-09-2007
			JP 2006503062 T	26-01-2006
			NZ 538512 A	22-12-2006
WO 9730994	A	28-08-1997	AP 751 A	12-07-1999
			AT 200899 T	15-05-2001
			AU 712230 B2	04-11-1999
			AU 1601497 A	10-09-1997
			BG 102699 A	30-09-1999
			BG 63971 B1	29-08-2003
			BR 9707733 A	27-07-1999
			CA 2247164 A1	28-08-1997
			CN 1211981 A	24-03-1999
			CZ 9802678 A3	11-08-1999
			DE 69704701 D1	07-06-2001
			DE 69704701 T2	16-08-2001
			DK 885218 T3	28-05-2001
			DZ 2181 A1	01-12-2002
			EP 0885218 A1	23-12-1998
			ES 2156357 T3	16-06-2001
			GR 3036032 T3	28-09-2001
			HK 1018274 A1	11-04-2003
			HR 970098 A2	30-04-1999
			HU 9900501 A2	28-06-1999
			ID 16642 A	23-10-1997
			IL 125413 A	12-09-2002
			IS 4803 A	21-07-1998
			JP 3148252 B2	19-03-2001
			JP 11504051 T	06-04-1999
			NO 983871 A	21-08-1998
			NZ 331039 A	28-10-1999
			OA 10838 A	13-08-2001
			PL 328633 A1	15-02-1999
			PT 885218 T	30-08-2001
			RU 2162848 C2	10-02-2001
			SK 112398 A3	10-04-2000
			TR 9801644 T2	23-11-1998
			TW 492961 B	01-07-2002
			UA 61068 C2	17-11-2003
			US 5977142 A	02-11-1999
			ZA 9701513 A	21-08-1998

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/099186 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/08 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000519

(74) Agents: **MERCER, Christopher, Paul** et al., Carpmaels & Ransford, 43-45 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

(22) International Filing Date:
14 February 2008 (14.02.2008)

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, 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, PI, 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:
0702994.5 15 February 2007 (15.02.2007) GB
0722678.0 19 November 2007 (19.11.2007) GB

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

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **AVITABILE, Barbara, Giuseppina** [IT/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **FINCH, Harry** [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **KNIGHT, Jamie, David** [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **NADIN, Alan, John** [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **RAY, Nicholas, Charles** [GB/GB]; 8/9

Published:

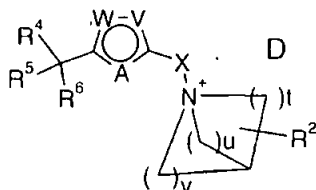
— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

13 November 2008

(15) Information about Correction:
see Notice of 13 November 2008

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS M3 MUSCARINIC RECEPTORS



(57) Abstract: This invention relates to M3 antagonists of formula (I) wherein R², R⁴, R⁵, R⁶, W, V, A, D, X, t, u and v are as defined herein; pharmaceutical compositions containing them; methods for their preparation; and their use in the treatment of diseases where enhanced M3 receptor activation is implicated.

WO 2008/099186 A1

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

- 5 Esta invención se refiere a antagonistas de M3 de fórmula (I) en donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , W, V, A, D, X, t, u y v son como se definen aquí; composiciones farmacéuticas que los contienen; métodos para su preparación; y su uso en el tratamiento de enfermedades en donde la activación mejorada del receptor M3 está implicada.

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3Campo de la invención

Esta invención se relaciona con heterociclos, composiciones farmacéuticas, métodos
5 para su preparación y uso en el tratamiento de enfermedades donde está implicada
la activación del receptor M3.

Antecedentes de la invención

Los agentes anticolinérgicos previenen el paso de, o los efectos que resultan del
10 paso de, los impulsos a través de los nervios parasimpáticos. Esto es una
consecuencia de la capacidad de tales compuestos de inhibir la acción de la
acetilcolina (Ach) bloqueando su unión a los receptores colinérgicos muscarínicos.

Existen cinco subtipos de receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR),
15 denominados M1–M5, y cada uno es el producto de un gen distinto y cada uno
exhibe propiedades farmacológicas únicas. Los mAChR son ampliamente
distribuidos en los organismos vertebrados, y estos receptores pueden mediar las
acciones inhibitoras y excitadoras. Por ejemplo, en el músculo liso que se
encuentra en las vías respiratorias, vejiga y tracto gastrointestinal, los receptores
20 mAChR M3 median las respuestas contráctiles (revisado por Caulfield, 1993,
Pharmac. Ther., 58, 319 – 379).

En los pulmones, los receptores muscarínicos M1, M2 y M3 han demostrado ser
importantes y son localizados en la tráquea, los bronquios, las glándulas
25 submucosas y el ganglio parasimpático (revisado en Fryer y Jacoby, 1998, Am J
Resp Crit Care Med., 158 (5 parte 3) S 154 – 160). Los receptores M3 en el
músculo liso de las vías respiratorias median la contracción y por lo tanto la
broncoconstricción. La estimulación de los receptores M3 localizados en las
glándulas submucosas resulta en la secreción de mucus.

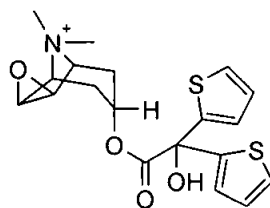
30 La señalización aumentada a través de los receptores de acetilcolina muscarínicos
ha sido observada en una variedad de estados patofisiológicos diferentes
incluyendo asma y EPOC. En la EPOC, el tono vagal puede ser aumentado (Gross
y otros 1989, Chest; 96:984–987) y/o puede provocar un grado más alto de
35 obstrucción por razones geométricas si se aplica en la parte superior de las
paredes de las vías respiratorias cargadas de mucus o edematosas (Gross y otros

1984, *Am Rev Respir Dis*; 129:856–870). Además, las afecciones inflamatorias pueden conducir a una pérdida de la actividad inhibidora del receptor M2 que resulta en niveles aumentados de liberación de acetilcolina a continuación de la estimulación del nervio vago (Fryer y otros, 1999, *Life Sci.*, 64, (6–7) 449–455). La
5 activación aumentada resultante de los receptores M3 conduce a la obstrucción reforzada de las vías respiratorias. Así, la identificación de los antagonistas potentes del receptor muscarínico sería útil para el tratamiento terapéutico de aquellos estados de enfermedad donde la actividad del receptor M3 reforzada está implicada. De hecho, las estrategias de tratamiento contemporáneas en la
10 actualidad respaldan el uso regular de broncodilatadores antagonistas de M3 como la terapia de primera línea para pacientes con EPOC (Pauwels y otros 2001, *Am Rev Respir Crit Care Med*; 163:1256–1276).

Ha sido demostrado también que la incontinencia debida a la hipercontractilidad de
15 la vejiga es mediada a través de la estimulación aumentada de mAChR M3. Así los antagonistas de mAChR M3 pueden ser útiles como productos terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

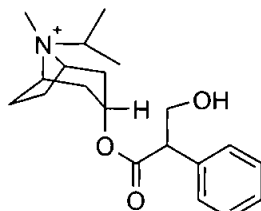
A pesar de la gran colección de evidencia que respalda el uso de la terapia del
20 receptor antimuscarínico para el tratamiento de estados de enfermedad de las vías respiratorias, relativamente pocos compuestos antimuscarínicos están en uso en la clínica para enfermedades pulmonares. Así, sigue existiendo una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de provocar un bloqueo de los receptores muscarínicos M3, especialmente aquellos compuestos con una acción de larga
25 duración, permitiendo un régimen de dosificación de una vez al día. Ya que los receptores muscarínicos son ampliamente distribuidos a través del cuerpo, la capacidad de entregar fármacos anticolinérgicos directamente al tracto respiratorio es ventajosa ya que esto permite administrar dosis menores del fármaco. El diseño y uso de fármacos tópicamente activos con una acción de larga duración y que son
30 retenidos en el receptor o en el pulmón podrían permitir la reducción de efectos secundarios indeseados que pudieran observarse con la administración sistémica de los mismos fármacos.

Tiotropium (Spiriva TM) es un antagonista muscarínico de larga acción actualmente
35 comercializado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, administrado por vía inhalatoria.



Tiotropium

Adicionalmente el ipratropium es un antagonista muscarínico comercializado para el
5 tratamiento de la EPOC.

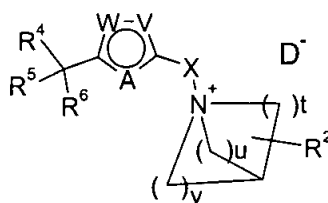


Ipratropium

- Chem. Pharm. Bull. 27 (12) 3149–3152 (1979) y J. Pharm. Sci 69 (5) 534–537 (1980)
describen derivados de furil que poseen actividades similares a la atropina.
- 10 Med. Chem. Res 10 (9), 615–633 (2001) describe isoxazoles y Δ^2 -isoxazolinas como
antagonistas muscarínicos.
- WO97/30994 describe oxadiazoles y tiadiazoles como antagonistas del receptor
muscarínico.
- EP0323864 describe oxadiazoles unidos a un anillo mono- o bicclico como
15 moduladores del receptor muscarínico.

Sumario de la Invención

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



(I)

donde

R^2 es un grupo H, $-(Z)_p-R^7$, $-Z-Y-R^7$ o $-Y-R^7$;

p es 0 ó 1;

R⁴ y **R⁵** son independientemente seleccionados del grupo que consiste en aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, C₁-C₆-alquil, y cicloalquil;

5

R⁶ es -OH, C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alcoxi, hidroxi-C₁-C₆-alquil, nitrilo, un grupo CONR¹R⁹ o un átomo de hidrógeno;

10

uno de W, V y A es N o NR¹¹; otro de W, V y A es N, O, S o CR⁸; y el último de W, V y A es N o CR⁸;

X es un grupo C₁-C₄-alquileno, C₂-C₄-alquenileno o C₂-C₄-alquinileno;

15

R⁷ es un grupo C₁-C₆-alquil, C₂-C₆-alquenil, aril, cicloalquil fusionado con aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, heterocicloalquil o cicloalquil;

20

t, **u** y **v** son independientemente seleccionados de 1, 2 ó 3, con la condición de que **t**, **u** y **v** no puedan todos ser simultáneamente 1;

Z es un grupo C₁-C₄-alquileno, C₂-C₄-alquenileno o C₂-C₄-alquinileno;

25

Y es un átomo de oxígeno, un grupo -OC(O)-, un grupo -N(H)C(O)- o un grupo -S(O)_n;

n es 0, 1 ó 2;

30

R¹, **R⁸**, **R⁹** y **R¹¹** son, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆-alquil; y

D- es un contraión farmacéuticamente aceptable;

35

donde, a menos que se indique lo contrario, cada aparición de alquil, alquenil, heterocicloalquil, aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, cicloalquil, alcoxi, alquileno, alquenileno, alquinileno o cicloalquil fusionado con aril puede ser opcionalmente sustituida; y

donde cada cadena de alquenileno contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces dobles carbono-carbono y cada cadena de alquinileno contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces triples carbono-carbono.

- 5 En un aspecto particular la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) como es aquí definido.

En otro aspecto la presente invención proporciona un profármaco de un compuesto
10 de la fórmula (I) como es aquí definido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un N-óxido de un compuesto de la fórmula (I) como es aquí definido, o un profármaco o sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un solvato (tal como un hidrato) de un compuesto de la fórmula (I) como es aquí definido, o un N-óxido, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Será apreciado que en los compuestos de la fórmula (I) anterior, el sustituyente R^2 puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo azabíclico.

Será apreciado que el átomo de carbono al cual R^4 , R^5 y R^6 están unidos puede ser
25 un centro asimétrico por lo que los compuestos de la invención pueden estar en forma de enantiómeros simples o mezclas de enantiómeros. En tales casos, ambos enantiómeros de la invención generalmente exhiben afinidad en el receptor M_3 , aunque un enantiómero es generalmente preferido sobre el criterio de potencia en el receptor M_3 y/o selectividad contra el receptor M_2 .

30

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales la activación de los receptores muscarínicos está implicada, por ejemplo los presentes compuestos son útiles para tratar una variedad de enfermedades, incluyendo pero sin limitarse a los trastornos del tracto respiratorio
35 tales como enfermedad de los pulmones obstructiva crónica (también conocida como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC), bronquitis crónica de todos los

tipos (incluyendo la disnea asociada con esta), asma (alérgica y no alérgica; 'síndrome de dificultad respiratoria del infante), síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA), obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica, exacerbación de la

5 hiperactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, particularmente otra terapia con fármacos inhalados, neumoconiosis (por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis);

trastornos del tracto gastrointestinal tales como síndrome del intestino irritable, colitis

10 espasmódica, úlceras gastroduodenales, convulsiones gastrointestinales o hiperanacinesia, diverticulitis, dolor que acompaña los espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal; trastornos del tracto urinario que acompañan los trastornos de micción incluyendo polaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga sicosomática, incontinencia asociada con espasmos de la vejiga o cistitis

15 crónica, urgencia urinaria o polaquiuria; mareos; y

trastornos cardiovasculares tales como la bradicardia sinusal inducida por el nervio vago.

En otro aspecto un compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o

20 prevención de trastornos del tracto respiratorio tales como enfermedad de los pulmones obstructiva crónica (también conocida como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC), bronquitis crónica de todos los tipos (incluyendo la disnea asociada con esta), asma (alérgica y no alérgica; 'síndrome de dificultad respiratoria del infante), síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA),

25 obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica, exacerbación de la hiperactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, particularmente otra terapia con fármacos inhalados o neumoconiosis (por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis).

30 Para el tratamiento de afecciones respiratorias, la administración por inhalación será a menudo preferida, y en tales casos la administración de los compuestos (I) los cuales son sales de amonio cuaternario será a menudo preferida. En muchos casos, la duración de la acción de las sales de amonio cuaternario de la invención

35 administradas por inhalación es quizá de más de 12, o de 24 horas para una dosis típica. Para el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal y trastornos

cardiovasculares, la administración por la vía parenteral, usualmente la vía oral, puede ser preferida.

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

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención para la
10 fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada. Las enfermedades o afecciones en las cuales la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada incluyen trastornos del tracto respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal y trastornos cardiovasculares. Los ejemplos específicos de tales enfermedades y afecciones incluyen aquellas enumeradas anteriormente.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada. Las enfermedades o afecciones en las cuales la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada incluyen trastornos
20 del tracto respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal y trastornos cardiovasculares. Los ejemplos específicos de tales enfermedades y afecciones incluyen aquellas enumeradas anteriormente.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento de una
25 enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada, que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Las enfermedades o afecciones en las cuales la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada incluyen trastornos del tracto respiratorio, trastornos del tracto
30 gastrointestinal y trastornos cardiovasculares. Los ejemplos específicos de tales enfermedades y afecciones incluyen aquellas enumeradas anteriormente.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en
35 terapia.

Descripción de las Definiciones

A menos que califique lo contrario en el contexto en el que son usados, los siguientes términos tienen los siguientes significados cuando se usan aquí:

5 "Acil" significa un grupo -CO-alkil en el cual el grupo alkil es como se describió aquí. Los grupos acil ejemplares incluyen -COCH_3 y $\text{-COCH(CH}_3)_2$.

"Acilamino" significa un grupo -NR-acil en el cual R y acil son como se describió aquí. Los grupos acilamino ejemplares incluyen -NHCOCH_3 y $\text{-N(CH}_3\text{)COCH}_3$.

10 "Alcoxi" y "alquiloxi" significa un grupo -O-alkil en el cual alkil es como se describe a continuación. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi (-OCH_3) y etoxi ($\text{-OC}_2\text{H}_5$).

"Alcoxycarbonil" significa un grupo -COO-alkil en el cual el alkil es como se define a continuación. Los grupos alcoxycarbonil ejemplares incluyen metoxycarbonil y etoxycarbonil.

15 "Alquil" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12, típicamente de 1 a 6, átomos de carbono, en la cadena. Los grupos alquil ejemplares incluyen metil, etil, 1-propil y 2-propil.

20 "Alquenil" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12, típicamente de 2 a 6, o de 2 a 4 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquenil ejemplares incluyen etenil, 1-propenil, y 2-propenil.

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

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

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

35 "Alquinileno" significa un grupo -alquinil- en el cual -alquinil- se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12, típicamente de 2 a 6, o de 2 a 4 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquinileno ejemplares incluyen etinil y propargil.

"Alquilsulfinil" significa un grupo -SO-alkil en el cual el alkil es como se

definió anteriormente. Los grupos alquilsulfinil ejemplares incluyen metilsulfinil y etilsulfinil.

“Alquilsulfonyl” o “sulfonyl” cada uno significa un grupo $-\text{SO}_2$ -alquil en el cual el alquil es como se definió anteriormente. Los grupos alquilsulfonyl ejemplares incluyen metilsulfonyl y etilsulfonyl.

“Alquiltio” significa un grupo $-\text{S}$ -alquil en el cual el alquil es como se definió anteriormente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio y etiltio.

“Aminoacyl” significa un grupo $-\text{CO}-\text{NRR}$ en el cual R es como se describió aquí. Los grupos aminoacyl ejemplares incluyen $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$.

“Aminoalkyl” significa un grupo alquil- NH_2 en el cual el alquil es como se describió previamente. Los grupos aminoalkyl ejemplares incluyen $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

“Aminosulfonyl” significa un grupo $-\text{SO}_2-\text{NRR}$ en el cual R es como se describió aquí. Los grupos aminosulfonyl ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$.

“Aryl” como un grupo o parte de un grupo denota una mitad carbocíclica aromática monocíclica o multicíclica opcionalmente sustituida de desde 6 a 14 átomos de carbono, típicamente desde 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenil o naftil. El fenil es un grupo aril típico. El grupo aril, específicamente un grupo fenil, puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes.

“Arylalkyl” significa un grupo aril-alkyl- en el cual las mitades aril y alkyl son como se describió previamente. Los grupos arylalkyl típicos contienen una mitad C_{1-4} alkyl. Los grupos arylalkyl ejemplares incluyen bencil, fenetil y naftalenometil.

“Arylalkoxy” significa un grupo aril-alkoxy- en el cual las mitades aril y alkoxy son como se describió previamente. Los grupos arylalkoxy típicos contienen una mitad C_{1-4} alkyl. Los grupos arylalkyl ejemplares incluyen benciloxy.

“Cycloalkyl fused with aryl” significa un anillo aril monocíclico, tal como fenil, fusionado a un grupo cicloalkyl, en el cual el aril y el cicloalkyl son como se describió aquí. Los grupos cicloalkyl fusionados con aril ejemplares incluyen tetrahidronaftil e indanil. Los anillos aril y cicloalkyl puede cada uno ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo cicloalkyl fusionado con aril puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono disponible.

“Heterocycloalkyl fused with aryl” significa un anillo aril monocíclico, tal como fenil, fusionado a un grupo heterocycloalkyl, en el cual el aril y el heterocycloalkyl son como se describió aquí. Los grupos heterocycloalkyl fusionados con aril ejemplares incluyen tetrahidroquinolinil, indolinil, benzodioxinil, benxodioxolil, dihidrobenzofuranil e isoindolonil. Los anillos aril y heterocycloalkyl puede cada uno

ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo heterocicloalquil fusionado con aril puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible.

"Ariloxi" significa un grupo -O-aril en el cual el aril es descrito anteriormente.

5 Los grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi.

"Amina cíclica" significa un sistema de anillos cicloalquil monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido donde uno de los átomos del anillo de carbono es reemplazado por nitrógeno, y el cual puede opcionalmente contener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR (donde R es como se describió
10 aquí). Las aminas cíclicas ejemplares incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y N-metilpiperazina. El grupo de amina cíclica puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes.

"Cicloalquil" significa un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido de desde 3 a 12 átomos de carbono, típicamente desde 3 a
15 8 átomos de carbono, y más típicamente desde 3 a 6 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquil monocíclico ejemplares incluyen ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil y cicloheptil. El grupo cicloalquil puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes.

"Dialquilamino" significa un grupo -N(alquil)₂ en el cual el alquil es como se definió anteriormente. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino y dietilamino.

"Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo. Los típicos son fluoro o cloro.

"Haloalcoxi" significa un grupo -O-alquil en el cual el alquil es sustituido por
25 uno o más átomos de halógeno. Los grupos haloalquil ejemplares incluyen trifluorometoxi y difluorometoxi.

"Haloalquil" significa un grupo alquil que es sustituido por uno o más átomos halo. Los grupos haloalquil ejemplares incluyen trifluorometil.

"Heteroaril" como un grupo o parte de un grupo denota una mitad orgánica
30 monocíclica o multicíclica aromática opcionalmente sustituida de desde 5 a 14 átomos del anillo, típicamente desde 5 a 10 átomos del anillo, en el cual uno o más de los átomos del anillo es/son elemento(s) distintos del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de tales grupos incluyen grupos bencimidazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotienil, furil, imidazolil,
35 indolil, indolizinil, isoxazolil, isoquinolinil, isotiazolil, oxazolil, oxadiazolil, pirazinil, piridazinil, pirazolil, piridil, pirimidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, tetrazolil, 1,3,4-

tiadiazolil, tiazolil, tienil y triazolil. El grupo heteroaril puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo heteroaril puede estar unido al resto del compuesto de la invención por cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible.

5 "Heteroarilalquil" significa un grupo heteroaril-alquil- en el cual el heteroaril y las mitades alquil son como se describió previamente. Los grupos heteroarilalquil típicos contienen una mitad alquil inferior. Los grupos heteroarilalquil ejemplares incluyen piridilmetil.

"Heteroarilalquiloxi" significa un grupo heteroaril-alquiloxi- en el cual el heteroaril y las mitades alquiloxi son como se describió previamente. Los grupos heteroarilalquiloxi típicos contienen una mitad alquil inferior. Los grupos heteroarilalquiloxi ejemplares incluyen piridilmetiloxi.

"Heteroariloxi" significa un grupo heteroariloxi- en el cual el heteroaril es como se describió previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridiloxi.

15 "Heterocicloalquil" significa: (i) un grupo cicloalquil opcionalmente sustituido de desde 4 a 8 miembros en el anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o NR; (ii) un grupo cicloalquil de desde 4 a 8 miembros en el anillo que contiene CONR o CONRCO (ejemplos de tales grupos incluyen succinimidil y 2-oxopirrolidinil). El grupo heterocicloalquil puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo heterocicloalquil puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible.

"Alquil inferior" como un grupo significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, es decir, metil, etil, propil (propil o *iso*-propil) o butil (butil, *iso*-butil o *tert*-butil).

25 "Sulfonilamino" significa un grupo -NR-sulfonil en el cual R y sulfonil son como se describió aquí. Los grupos sulfonilamino ejemplares incluyen -NHSO₂CH₃.

Una designación R sustituyente en cualquiera de las definiciones anteriores significa hidrógeno, alquil, aril, o heteroaril como es aquí descrito, y cuando dos grupos R están presentes en un grupo (por ejemplo en -SO₂-NRR) entonces los grupos R pueden ser el mismo o diferente.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológicamente o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables, sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, y sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos,

por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables que pueden ser formadas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, *N*-metilglucamina, dietanolamina o amino ácidos (por ejemplo lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables que pueden ser formadas incluyen hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartrato, mesilato, napadisilatos (naftaleno-1,5-disulfonatos o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonatos), edisilatos (etano-1,2-disulfonatos o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonatos), maleatos, fumaratos, succinatos y similares; (iii) los compuestos de la presente invención contienen un grupo de amonio cuaternario, por lo tanto los contraiones aceptables pueden ser, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos (tosilatos), napadisilatos (naftaleno-1,5-disulfonatos o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonatos), edisilatos (etano-1,2-disulfonatos o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonatos), isetionatos (2-hidroxietilsulfonatos), xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, maleatos, fumaratos, acetamidobenzoatos, succinatos y similares; donde el número de especies de amonio cuaternario balancea el contraión D- farmacéuticamente aceptable de manera que el compuesto de la fórmula (I) no tiene carga neta.

Se entenderá que, como es usado aquí, las referencias a los compuestos de la invención significan que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

"Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medio metabólico (por ejemplo por hidrólisis, reducción u oxidación) a un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos son descritos en 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2^{da} Ed. pp561-585 (2003) y en F. J. Leinweber, Drugs Metab. Res., 18, 379. (1987).

Se entenderá que, como es usado aquí, las referencias a los compuestos de la invención significan que también incluyen las formas de profármaco.

"Saturado" pertenece a los compuestos y/o grupos que o tienen ningún enlace doble carbono-carbono o enlace triple carbono-carbono.

Los grupos cíclicos referidos anteriormente, a saber, aril, heteroaril, cicloalquil, cicloalquil fusionado con aril, heterocicloalquil, heterocicloalquil fusionado con aril y amina cíclica son insustituídos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes iguales o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes opcionales específicos incluyen -Cl, -F, -CH₃, -OCH₃, -OH, -CN, -COOCH₃, -CONH₂, -

SO_2NH_2 , $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Más generalmente el sustituyente puede ser dividido en dos clases:

(a) una primera clase de sustituyente incluye acil (por ejemplo $-\text{COCH}_3$), alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$), alcoxicarbonil (por ejemplo $-\text{COOCH}_3$), alquilamino (por ejemplo $-\text{NHCH}_3$), alquilsulfinil (por ejemplo $-\text{SOCH}_3$), alquilsulfonil (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (por ejemplo $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, aminoacil (por ejemplo $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), aminoalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), ciano, dialquilamino (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi (por ejemplo $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$), haloalquil (por ejemplo $-\text{CF}_3$), alquil (por ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$, aminoacil (por ejemplo $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$), aminosulfonil (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$), acilamino (por ejemplo $-\text{NHCOCH}_3$) y sulfonilamino (por ejemplo $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$); y

(b) una segunda clase de sustituyente incluye arilalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$), aril, heteroaril, heterocicloalquil, heteroarilalquil, amina cíclica (por ejemplo morfolina), ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi (por ejemplo benciloxi) y heteroarilalquiloxi, la parte cíclica de cualquiera de estos siendo opcionalmente sustituida por cualquiera de la primera clase de sustituyente referida anteriormente (por ejemplo alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquil y haloalquil).

Los grupos alquil, alcoxi y alquenil pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para alquil y alquenil incluyen alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$), alquilamino (por ejemplo $-\text{NHCH}_3$), alquilsulfinil (por ejemplo $-\text{SOCH}_3$), alquilsulfonil (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (por ejemplo $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, aminoalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), arilalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$), ciano, dialquilamino (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi (por ejemplo $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$), haloalquil (por ejemplo $-\text{CF}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, y $-\text{NO}_2$. Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para alcoxi incluyen alquilamino (por ejemplo $-\text{NHCH}_3$), alquilsulfinil (por ejemplo $-\text{SOCH}_3$), alquilsulfonil (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (por ejemplo $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, aminoalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), arilalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$), ciano, dialquilamino (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi (por ejemplo $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$), haloalquil (por ejemplo $-\text{CF}_3$), alquil (por ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, y $-\text{NO}_2$.

Los grupos alquilenos o alquenileno pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos sustituyentes opcionales adecuados incluyen alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$), alquilamino (por ejemplo $-\text{NHCH}_3$), alquilsulfinil (por ejemplo $-\text{SOCH}_3$),

alquilsulfonil (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (por ejemplo $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, aminoalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), arilalquil (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), ciano, dialquilamino (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi (por ejemplo $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$), haloalquil (por ejemplo $-\text{CF}_3$), alquil (por ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, y $-\text{NO}_2$.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitado a las formas *cis*- y *trans*-, las formas *E*- y *Z*-, las formas *R*-, *S*- y *meso*-, la forma ceto-, y la forma enol-. A menos que se declare lo contrario la referencia a un compuesto particular incluye todas esas formas isoméricas, incluyendo las mezclas racémicas y otras mezclas del mismo. Cuando sea apropiado tales isómeros pueden ser separados de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado tales isómeros pueden ser preparados por la aplicación de adaptación de métodos conocidos (por ejemplo síntesis asimétrica).

La presente invención comprende adicionalmente un subconjunto de compuestos de la fórmula (I) donde:

R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil, y cicloalquil;

R^6 es $-\text{OH}$; y

R^7 es aril, heteroaril o heterocicloalquil,

donde aril, heteroaril, cicloalquil y heterocicloalquil son como se definió previamente.

La presente invención comprende adicionalmente otro subconjunto de compuestos de la fórmula (I) donde:

R^2 es seleccionado de $-(\text{Z})_p\text{-R}^7$, $-\text{Z-Y-R}^7$ y $-\text{Y-R}^7$;

p es 1;

R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en aril y

cicloalquil;

R^6 es $-\text{OH}$;

5 W es N, uno de V y A es N, O o S, y el último uno de V y A es N o CR^8 ;

X es $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alquileo;

R^7 es $\text{C}_2\text{--C}_6$ -alquenil, aril, heteroaril, aril($\text{C}_1\text{--C}_8$ -alquil)-, o heteroaril($\text{C}_1\text{--C}_8$ -alquil)-;

10

t, u y v son 2;

Z es un $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alquileo;

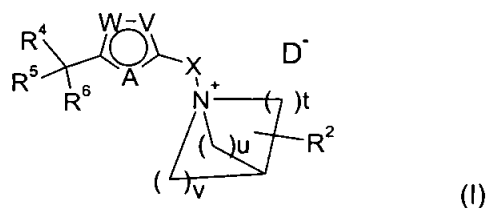
15 Y es un átomo de oxígeno o un grupo $-\text{S}(\text{O})_n$; y

n es 0;

donde aril, heteroaril, cicloalquil y heterocicloalquil son como se definió previamente.

20

La presente invención comprende adicionalmente los compuestos de la fórmula (I):



25

donde

R^2 es un grupo H, $-(Z)_p-R^7$, $-Z-Y-R^7$ o $-Y-R^7$;

p es 0 ó 1;

30

R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, $\text{C}_1\text{--C}_6$ -alquil, y cicloalquil;

R⁶ es -OH, C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alcoxi, hidroxi-C₁-C₆-alquil, nitrilo, un grupo CONR¹R⁹ o un átomo de hidrógeno;

5 uno de W, V y A es N o NR¹¹; otro de W, V y A es N, O, S o CR⁸; y el último uno de W, V y A es N o CR⁸;

X es un grupo C₁-C₄-alquileo, C₂-C₄-alquenileo o C₂-C₄-alquinileo;

10 **R⁷** es un grupo C₁-C₆-alquil, C₂-C₆-alquenil, aril, cicloalquil fusionado con aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, heterocicloalquil o cicloalquil;

t, **u** y **v** son independientemente seleccionados de 1, 2 ó 3, con la condición de que **t**, **u** y **v** no puedan todos ser simultáneamente 1;

15

Z es un grupo C₁-C₄-alquileo, C₂-C₄-alquenileo o C₂-C₄-alquinileo;

Y es un átomo de oxígeno, un grupo -OC(O)-, un grupo -N(H)C(O)- o un grupo -S(O)_n;

20

n es 0, 1 ó 2;

R¹, **R⁸**, **R⁹** y **R¹¹** son, independientemente, un átomo de hidrógeno o grupo C₁-C₆-alquil; y

25

D- es un contraión farmacéuticamente aceptable;

30 donde, cada aparición de alquil puede ser opcionalmente sustituida con uno o más grupos sustituyentes escogidos de C₁-C₆-haloalquil, C₁-C₆-haloalcoxi, CN y halo; y cada aparición de alquenil, heterocicloalquil, aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, cicloalquil, alcoxi, alquileo, alquenileo, alquinileo o cicloalquil fusionado con aril puede ser opcionalmente sustituida con uno o más grupos sustituyentes escogidos de C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-haloalquil, C₁-C₆-haloalcoxi, CN y halo; y

35 donde cada cadena de alquenileo contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces dobles carbono-carbono y cada cadena de alquinileo contiene, donde sea posible,

hasta 2 enlaces triples carbono-carbono.

La presente invención también abarca las siguientes realizaciones y combinaciones alternativas del mismo:

5

El grupo R^2

En una realización alternativa, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es un grupo $-(Z)_p-R^7$, p es 1 y $-Z-$ es un radical alquileo lineal o ramificado que une el anillo azabíclico y $-R^7$ por una cadena de hasta 4, 10 por ejemplo hasta 2, átomos de carbono. En estos casos, R^7 es típicamente un grupo lipofílico cíclico tal como fenil, bencil, dihidrobenzofuril o feniletil (donde los anillos fenil son opcionalmente sustituidos como es aquí descrito).

15 En otra realización alternativa, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es un grupo $-Y-R^7$ y Y es un átomo de oxígeno o azufre. En estos casos, R^7 es típicamente un grupo lipofílico cíclico tal como fenil, bencil, dihidrobenzofuril o feniletil (donde los anillos fenil son opcionalmente sustituidos como es aquí descrito).

20

En aún otra realización alternativa, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es seleccionado de $-(Z)_p-R^7$, $-Z-Y-R^7$ y $-Y-R^7$.

25 En aún otra realización alternativa, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es seleccionado de $-Z-Y-R^7$ y $-Y-R^7$.

En una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es $-(Z)_p-R^7$.

30

En aún una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es $-Y-R^7$.

En aún una todavía realización alternativa adicional, la presente invención 35 proporciona los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es H.

Los grupos R^4 , R^5 y R^6

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^4 y R^5 son, independientemente, aril (tal como fenil), C_4 - C_8 cicloalquil (tal como ciclopentil o ciclohexil) o heteroaril (tal como tienil).

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^4 es aril (tal como fenil) o heteroaril (tal como tienil).

En una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^5 es C_4 - C_8 cicloalquil (tal como ciclopentil o ciclohexil) o heteroaril (tal como tienil).

En aún una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^4 es aril (por ejemplo fenil) y R^5 es C_4 - C_7 cicloalquil (por ejemplo ciclopentil o ciclohexil).

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es hidroxil, C_1 - C_4 alquil (tal como metil), C_1 - C_4 alcoxi (tal como metoxi) o nitrilo.

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es seleccionado de -OH, un átomo de hidrógeno, metil, etil, metoxi, etoxi, hidroximetil, nitrilo, o un grupo $CONR^9_2$.

En aún otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es -OH.

En una realización alternativa, los compuestos de la fórmula (I) que tienen las combinaciones particulares de R^4 y R^5 , especialmente cuando R^6 es -OH, incluyen aquellos donde (i) cada uno de R^4 y R^5 es heteroaril monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 átomos del anillo tal como piridil, oxazolil, tiazolil, furil y especialmente tienil tal como 2-tienil; (ii) cada uno de R^4 y R^5 es fenil opcionalmente sustituido; (iii) uno de R^4 y R^5 es fenil opcionalmente sustituido y el otro es cicloalquil tal como ciclopropil, ciclobutil, o especialmente ciclopentil o ciclohexil; y (iv) uno de R^4 y R^5 es heteroaril monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos del anillo

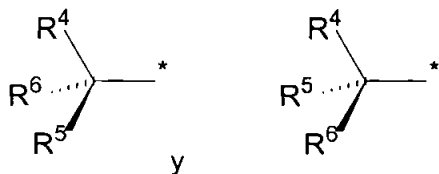
tal como piridil, tienil, oxazolil, tiazolil, o furil; y el otro es cicloalquil tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil.

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde, R^4 y R^5 son ambos fenil y R^6 es $-OH$.

En aún otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde uno de R^4 y R^5 es fenil, el otro uno de R^4 y R^5 es cicloalquil y R^6 es $-OH$.

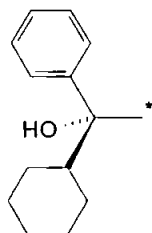
En una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde uno de R^4 y R^5 es fenil, el otro uno de R^4 y R^5 es ciclohexil y R^6 es $-OH$.

Como se mencionó previamente, será apreciado que el átomo de carbono al cual R^4 , R^5 y R^6 están unidos puede ser un centro asimétrico por lo tanto los compuestos de la invención pueden estar en forma de enantiómeros simples o mezclas de enantiómeros. Los ejemplos de configuraciones de este átomo de carbono incluyen:



donde el enlace marcado * está unido al anillo que contiene W, V y A.

Ejemplos adicionales de configuraciones de este átomo de carbono incluyen:



donde el enlace marcado * está unido al anillo que contiene W, V y A.

El grupo R^7

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^7 es un grupo aril (por ejemplo fenil), cicloalquil fusionado con aril (por ejemplo indanil) o aril(C_1-C_8 -alquil)- (por ejemplo fenil- CH_2- o fenil- CH_2CH_2-).

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^7 es seleccionado de C_2-C_6 -alquénil (por ejemplo 3-metil-but-2-enil o alil), aril (por ejemplo fenil), heteroaril (por ejemplo tienil), aril(C_1-C_8 -alquil)- (por ejemplo fenil- CH_2- o fenil- CH_2CH_2-), o heteroaril(C_1-C_8 -alquil)- (por ejemplo tienil- CH_2-).

En una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^7 es seleccionado de:

10 C_1-C_6 -alquil, tal como metil, etil, n- o isopropil, n-, sec- o tertbutil;

Aril opcionalmente sustituido tal como fenil o naftil, o heterocicloalquil fusionado con aril tal como 3,4-metilenodioxifenil, 3,4-etilenodioxifenil, o dihidrobenzofuranil;

15 Heteroaril opcionalmente sustituido tal como piridil, pirrolil, pirimidinil, oxazolil, isoxazolil, bencisoxazolil, benzoxazolil, tiazolil, benzotiazolil, quinolil, tienil, benzotienil, furil, benzofuril, imidazolil, bencimidazolil, isotiazolil, bencisotiazolil, pirazolil, isotiazolil, triazolil, benzotriazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, piridazinil, piridazinil, triazinil, indolil y indazolil;

20 Aril(C_1-C_6 -alquil)- opcionalmente sustituido tal como aquellos donde la parte aril es cualquiera de los grupos aril anteriores específicamente mencionados y la parte $-(C_1-C_6$ -alquil)- es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

25 Cicloalquil fusionado con aril opcionalmente sustituido tal como indanil o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil;

30 Heteroaril(C_1-C_8 -alquil)- opcionalmente sustituido tal como aquellos donde la parte heteroaril es cualquiera de los grupos heteroaril anteriores específicamente mencionados y la parte $-(C_1-C_6$ -alquil)- es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y

35 Cicloalquil opcionalmente sustituido tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil.

El grupo R⁸

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R⁸ es hidrógeno.

5

Los grupos R¹ y R⁹

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde cada aparición de R¹ y R⁹ es independientemente seleccionada de metil, etil, o un átomo de hidrógeno.

10

El grupo R¹¹

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R¹¹ es hidrógeno o C₁-C₃ alquil.

15

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R¹¹ es metil.

El grupo Y

20

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Y es un átomo de oxígeno o un grupo -S(O)_n.

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Y es un átomo de oxígeno.

25

Los números enteros n, p, t, u, y v

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde n es 1 ó 2.

30

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde n es 0.

35

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la

fórmula (I) donde p es 1.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde t es 2.

5

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde u es 1 ó 2.

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde u es 2

10

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde v es 2.

Los Átomos del anillo W, V y A

15

En una realización alternativa, las combinaciones particulares de W, V y A en los compuestos de la fórmula (I) incluyen:

- (a) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de oxígeno y A es un átomo de nitrógeno;
- (b) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de azufre y A es un átomo de nitrógeno;
- 20 (c) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de oxígeno;
- (d) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de azufre;
- (e) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de oxígeno;
- (f) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de oxígeno y A es un átomo de
- 25 nitrógeno;
- (g) W es un átomo de oxígeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de nitrógeno;
- (h) W es un átomo de nitrógeno, V es un grupo CR^8 y A es un átomo de oxígeno;
- (i) W es un átomo de nitrógeno, V es un grupo CR^8 y A es un átomo de azufre;
- 30 (j) W es un grupo $N-R^{11}$, V es un grupo CR^8 y A es un átomo de nitrógeno;
- (k) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de oxígeno y A es un grupo CR^8 ;
- (l) W es un grupo NR^{11} , V es un átomo de nitrógeno y A es un grupo CR^8 ;
- (m) W es un átomo de oxígeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un grupo CR^8 ;
- (n) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de azufre y A es un átomo de
- 35 nitrógeno;
- (o) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de

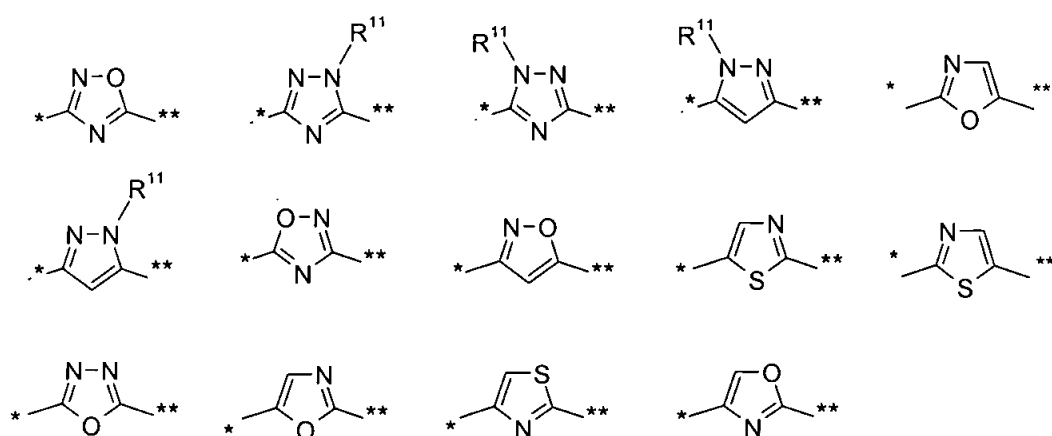
azufre;

(p) W es un átomo de azufre, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de nitrógeno;

(q) W es un átomo de nitrógeno, V es un grupo CR^8 y A es un grupo NR^{11} .

5

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo de 5 miembros que contiene W, V y A es seleccionado de:

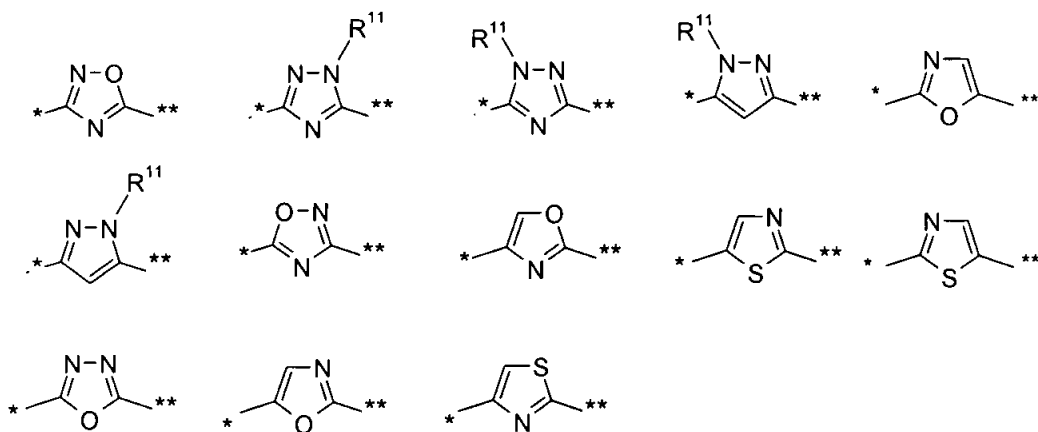


10

donde el enlace marcado * está unido al grupo $R^4R^5R^6C-$, y el enlace marcado ** está unido al grupo $-XN^+$; y R^{11} es como se definió aquí.

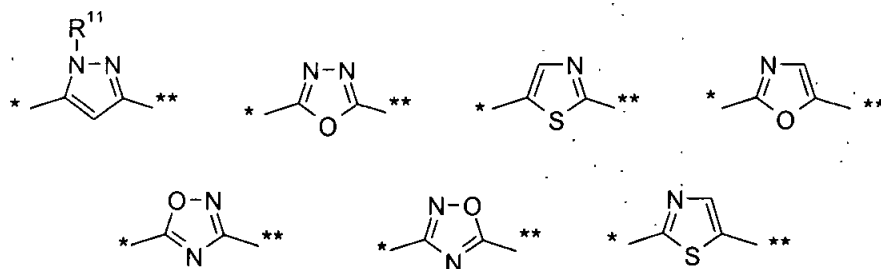
En una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo de 5 miembros que contiene W, V y A es seleccionado de:

15



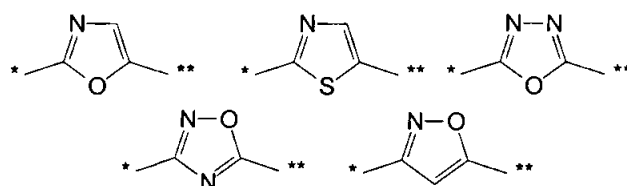
donde el enlace marcado * está unido al grupo $R^4R^5R^6C-$, y el enlace marcado ** está unido al grupo $-XN^+$; y R^{11} es como se definió aquí.

En aún una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo de 5 miembros que contiene W, V y A es seleccionado de:



- 5 donde el enlace marcado * está unido al grupo R⁴R⁵R⁶C-, y el enlace marcado ** está unido al grupo -XN⁺; y R¹¹ es como se definió aquí.

- Todavía en aún una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo de 5 miembros que
10 contiene W, V y A es seleccionado de:



donde el enlace marcado * está unido al grupo R⁴R⁵R⁶C-, y el enlace marcado ** está unido al grupo -XN⁺.

15 **El Radical X**

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde X es C₁-C₄-alquileo.

- En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la
20 fórmula (I) donde X es C₁-C₃ alquileo.

En una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde X es etileno o metileno.

En aún una realización alternativa adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde X es metileno.

25

El Radical Z

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la

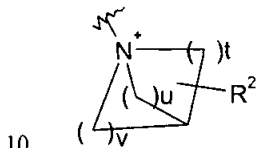
fórmula (I) donde Z es C₁-C₄ alquileo $-(CH_2)_{1-4}-$ siendo opcionalmente sustituido en hasta tres carbonos en la cadena por metil.

En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Z es etileno o metileno.

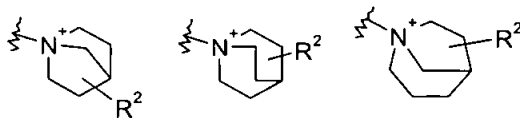
5

El grupo azabíclico

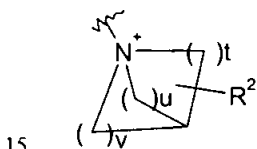
En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde, el grupo



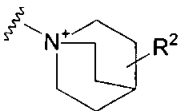
es seleccionado de:



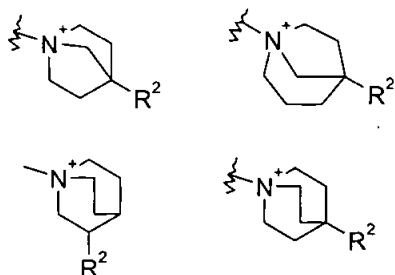
En otra realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde, el grupo



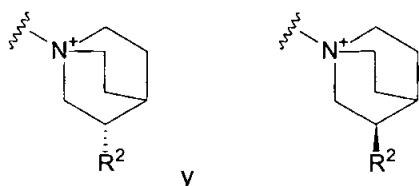
es:



20 En los compuestos de la fórmula (I) aquí definidos, el grupo R² puede estar unido a cualquier átomo de carbono del grupo azabíclico. En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos donde los puntos particulares de unión son:



Será apreciado que ciertos grupos azabíciclicos, tanto inherentemente o cuando son apropiadamente sustituidos por un grupo R^2 , existen como grupos enantiómeros o diastereoméricos. Todos estos grupos son considerados los compuestos de la invención. Los ejemplos de estos grupos incluyen:



Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen aquellos de los ejemplos de aquí.

Los ejemplos particulares de los compuestos de la invención incluyen:

- 1- [2- (Hidroxi- difenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 3- fenoxi- 1- azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- (R)- 1- [2- ((R)- Ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 3- fenoxi- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;
- (R)- 3- Benciloxi- 1- [2- ((R)- ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;
- (S)- 3- Benciloxi- 1- [2- ((R)- ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;
- (S)- 1- [2- ((R)- Ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 3- fenoximetil- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;
- (R)- 1- [2- ((R)- Ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 3- fenoximetil- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;
- (R)- 3- Benciloxi- 1- [2- ((R)- ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- oxazol- 5- ilmetil]- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;
- (R)- 3- Benciloxi- 1- [2- (ciclohexil- hidroxi- fenil- metil)- tiazol- 5- ilmetil]- 1- azonia- bicyclo[2.2.2]octano;

- (R)-3-Benciloxi-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[5-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 5 (R)-3-Benciloxi-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-metil-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 10 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 15 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-metil-but-2-eniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 3-Bencilulfanil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 (R)-3-(4-Cloro-benciloxi)-1-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 25 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-ilmetoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclooctil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclobutil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 (R)-3-Aliloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(2-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;

- (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 5 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 10 (R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 15 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[5-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 25 (R)-3-(3-Fluoro-fenoxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-Fluoro-fenoximetil)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 (R)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;

- 1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-
fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 5 3-aliloximetil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-
fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
10 ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Fluoro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Bencilsulfanil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-
1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 15 (S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-
20 fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-
biciclo[2.2.2]octano;
- 25 (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
fenilsulfanil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
30 fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-
fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 (R)-3-(((E)-But-2-enil)oxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-
ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;

- (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 5 (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-isobutilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-(Ciclobutil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 10 (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Bencilsulfanil-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 15 (R)-3-Bencilsulfanil-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 25 (S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 (R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(4-Fluoro-benciloxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 (R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;

(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

La presente invención también concierne a las formulaciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto de la invención. Otros compuestos pueden ser combinados con los compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias del pulmón. Así la presente invención también concierne a las composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar los trastornos del tracto respiratorio tales como la enfermedad de los pulmones obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos.

Otros compuestos pueden ser combinados con los compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias del pulmón. En correspondencia la invención incluye una combinación de un agente de la invención como aquí anteriormente descrito con uno o más agentes antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamina, descongestionante o antitusivos, dichos agentes de la invención aquí anteriormente descritos y dichos agentes de combinación que existen en las composiciones farmacéuticas iguales o diferentes, administradas separadamente o simultáneamente. Las combinaciones típicas podrán tener dos o tres composiciones farmacéuticas diferentes. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con los compuestos de la invención incluyen:

Uno o más otros broncodilatadores tal como inhibidores PDE3;

Metil xantinas tal como teofilina;

Otros antagonistas del receptor muscarínico;

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

Un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide;

Un agonista del adrenoreceptor β_2 , por ejemplo albuterol (salbutamol), salmeterol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, procaterol, carmoterol, indacaterol, formoterol,

- arformoterol, picumeterol, GSK-159797, GSK-597901, GSK-159802, GSK-64244, GSK-678007, TA-2005 y también los compuestos de EP1440966, JP05025045, WO93/18007, WO99/64035, US2002/0055651, US2005/0133417, US2005/5159448, WO00/075114, WO01/42193, WO01/83462, WO02/66422, WO02/70490,
- 5 WO02/76933, WO03/24439, WO03/42160, WO03/42164, WO03/72539, WO03/91204, WO03/99764, WO04/16578, WO04/016601, WO04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO0439762, WO04/39766, WO04/45618, WO04/46083, WO04/71388, WO04/80964, EP1460064, WO04/087142, WO04/89892, EP01477167,
- 10 US2004/0242622, US2004/0229904, WO04/108675, WO04/108676, WO05/033121, WO05/040103, WO05/044787, WO04/071388, WO05/058299, WO05/058867, WO05/065650, WO05/066140, WO05/070908, WO05/092840, WO05/092841, WO05/092860, WO05/092887, WO05/092861, WO05/090288, WO05/092087, WO05/080324, WO05/080313, US20050182091, US20050171147, WO05/092870,
- 15 WO05/077361, DE10258695, WO05/111002, WO05/111005, WO05/110990, US2005/0272769 WO05/110359, WO05/121065, US2006/0019991, WO06/016245, WO06/014704, WO06/031556, WO06/032627, US2006/0106075, US2006/0106213, WO06/051373, WO06/056471;
- Un modulador del leucotrieno, por ejemplo montelukast, zafirlukast o pranlukast;
- 20 inhibidores de proteasa, tal como los inhibidores de la metaloproteasa de la matriz por ejemplo MMP12 e inhibidores TACE tal como marimastat, DPC-333, GW-3333; Inhibidores de la neutrófilo elastasa humana, tal como sivelestat y aquellos descritos en WO04/043942, WO05/021509, WO05/021512, WO05/026123, WO05/026124, WO04/024700, WO04/024701, WO04/020410, WO04/020412, WO05/080372,
- 25 WO05/082863, WO05/082864, WO03/053930;
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), por ejemplo roflumilast, arofillina, cilomilast, ONO-6126 o IC-485;
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-7;
- Un agente antitusivo, tal como codeína o dexamorfan;
- 30 Inhibidores de quinasa, particularmente inhibidores de P38 MAPKinasa;
- Antagonistas P2X7;
- Inhibidores iNOS;
- Un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAID), por ejemplo ibuprofeno o ketoprofeno;
- 35 Un antagonista del receptor de la dopamina;
- Inhibidores TNF- α , por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tal como

Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF, tal como Enbrel;

Agonistas A2a tal como aquellos descritos en EP1052264 y EP1241176;

Antagonistas A2b tal como aquellos descritos en WO2002/42298;

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

- 10 Los compuestos que modulan la acción de los receptores prostanoideos, por ejemplo un PGD₂ (DP1 o CRTH2), o un antagonista A₂ tromboxano por ejemplo ramatrobant;

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

Antagonistas del receptor de la Interleucina 1, tal como Kineret;

Agonistas de la Interleucina 10, tal como Ilodecakin;

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

Reguladores del mucus tal como INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956, gefitinib;

Agentes antiinfectivos (antibiótico o antiviral), y fármacos antialérgicos incluyendo, pero no limitado a, las antihistaminas.

20

La relación en peso del primer y segundo ingrediente activo puede ser variada y dependerá de la dosis efectiva de cada uno de los ingredientes. Generalmente, una dosis efectiva de cada uno será usada.

- 25 Cualquier ruta de administración adecuada puede ser empleada para proveer a un mamífero, especialmente un humano, con una dosificación efectiva de un compuesto de la presente invención. En uso terapéutico, el compuesto activo puede ser administrado por cualquier ruta conveniente, adecuada o efectiva. Las rutas de administración adecuadas son conocidas por aquellos expertos en el arte, e incluyen
- 30 oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar.

- La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la invención variará, por supuesto, dependiendo de un rango de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que es usado, la edad, peso corporal, dieta, salud general
- 35 y sexo del paciente, tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, el uso de cualquiera de otros fármacos, y la severidad de la enfermedad

sometida a tratamiento. En general, el rango de dosis diario para inhalación descansará dentro del rango de desde alrededor de 0.1µg a alrededor de 10 mg por kg de peso corporal de un humano, típicamente de 0.1µg a alrededor de 0.5 mg per kg, y más típicamente de 0.1µg a 50µg per kg, en dosis simples o divididas. Por otro
5 lado, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos. Las composiciones adecuadas para la administración por inhalación son conocidas, y pueden incluir portadores y/o diluentes que son conocidos para usar en tales composiciones. La composición puede contener 0.01–99% por peso del compuesto activo. Típicamente, una dosis unitaria comprende el compuesto activo
10 en una cantidad de 1µg a 10 mg. Para la administración oral las dosis adecuadas son 10µg por kg a 100mg por kg, típicamente 40µg por kg a 4 mg por kg.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente
15 aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que abarque un producto que comprende el(los) ingrediente(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que conforman el portador, así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de cualquiera de
20 dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En correspondencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha por mezclado de un compuesto de la invención, ingrediente(s) activo(s) adicionales, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

35 Para la administración por inhalación, el compuesto activo está típicamente en forma de micropartículas. Estas pueden ser preparadas por una variedad de técnicas,

incluyendo secado por aspersión, secado por congelación y micronización.

A modo de ejemplo, una composición de la invención puede ser preparada como una suspensión para la administración desde un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo para uso en un inhalador de dosis medidas presurizadas (PMDI). Los propulsores adecuados para uso en un PMDI son conocidos por la persona experta, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{F}_2$) e isobutano.

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

Las micropartículas para entregar por administración pueden ser formuladas con excipientes que ayudan a la entrega y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas pueden ser formuladas con grandes partículas portadoras que ayudan el flujo desde el DPI en el pulmón. Las partículas portadoras adecuadas son conocidas, e incluyen partículas de lactosa; estas pueden tener un diámetro de masa medio aerodinámico mayor de $90\text{ }\mu\text{m}$.

20

En el caso de una formulación basada en aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención	24 mg / canister
Lecitina, NF Liq. Conc.	1.2 mg / canister
Triclorofluorometano, NF	4.025 g / canister
Diclorodifluorometano, NF	12.15 g / canister.

25

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

30

Para los propósitos de inhalación, un gran número de sistemas están disponibles con los cuales los aerosoles de tamaño de partícula óptimo pueden ser generados y

35

administrados, usando una técnica de inhalación que sea apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y contenedores en forma de pera (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un rociador de globo (Autohaler®), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, un número de soluciones técnicas son disponibles (por ejemplo Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores por ejemplo como es descrito en EP-A-0505321). Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser administrados en dispositivos multi-cámaras permitiendo así la administración de agentes de combinación.

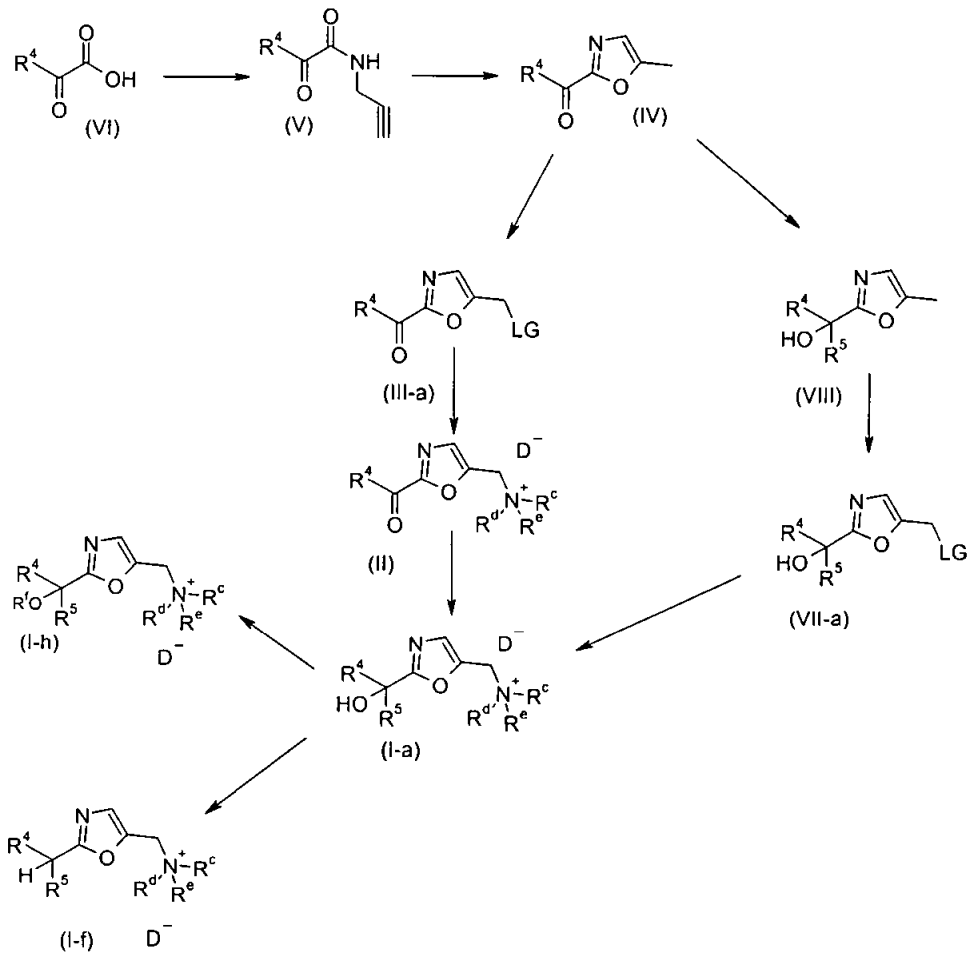
Métodos de Síntesis

Los compuestos de la invención de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y son ejemplificados adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos con la divulgación contenida aquí, uno de experiencia ordinaria en el arte puede fácilmente preparar compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no son, sin embargo, contruidos como que forman el único género que es considerado como la invención. Los ejemplos ilustran además los detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellos expertos en el arte entenderán rápidamente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos pueden ser usadas para preparar estos compuestos.

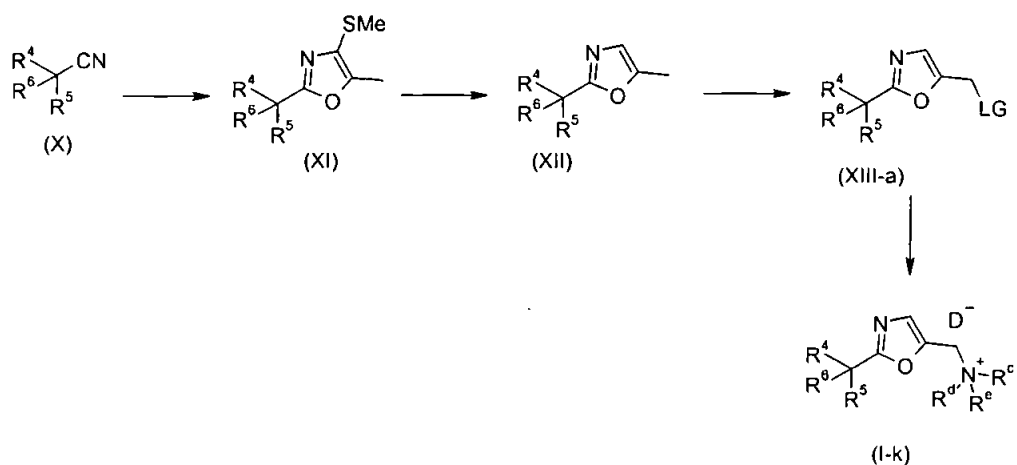
Los compuestos de la invención pueden ser aislados en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellos descritos previamente aquí. Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo hidroxilo, amino, tio o carboxi) en producto intermedios usados en la preparación de los compuestos de la invención para evitar su participación no deseada en una reacción que conduzca a la formación de los compuestos. Los grupos de protección convencionales, por ejemplo aquellos descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 1999, pueden ser usados.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo a las rutas ilustradas en los Esquemas 1-11.

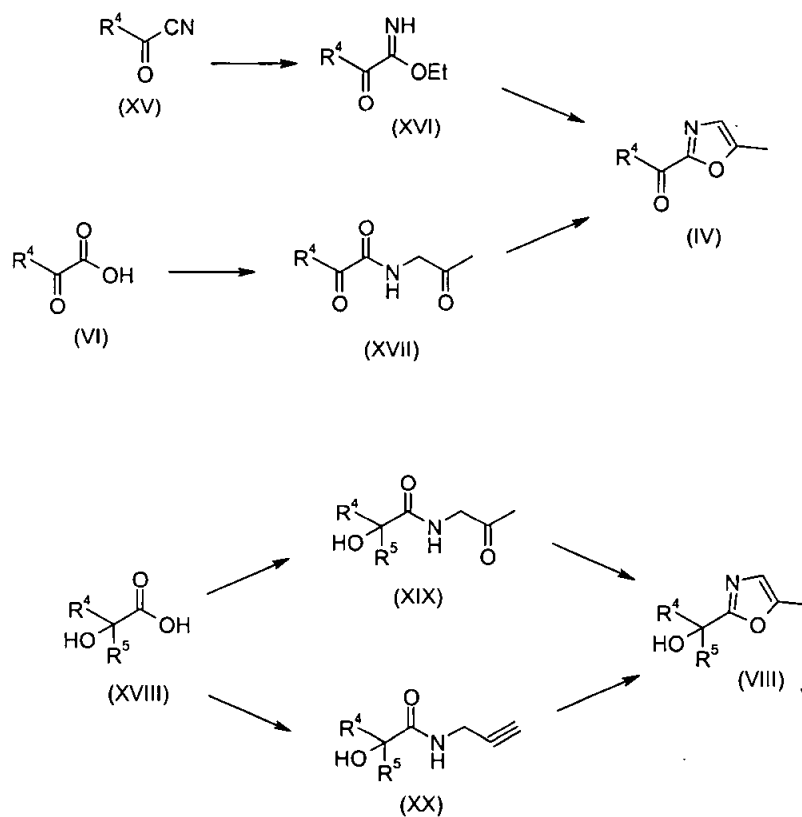
En los esquemas que siguen, $^*NR^cR^dR^e$ representa $\left(\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{N}^+ \\ | \\ \text{---} \end{array} \right)_v$, y R^4 y R^5 y D^- son como se definió anteriormente para los compuestos de la fórmula (I);



Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

5

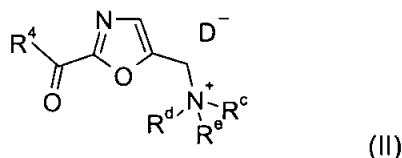
Será aparente que algunos compuestos pueden contener un centro quiral y así existir en formas enantioméricas que pueden ser separadas por técnicas de HPLC preparativa quiral usando condiciones conocidas por aquellos expertos en el arte y ejemplificadas a continuación.

10

Los compuestos de la fórmula general (I-a), pueden ser preparados a partir de los

compuestos de la fórmula general (II) usando los métodos descritos a continuación para la preparación de los compuestos de la fórmula (VIII) a partir de los compuestos de la fórmula (IV).

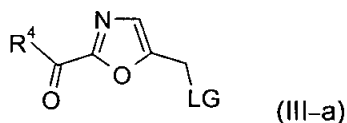
5



Típicamente, los compuestos de la fórmula (Ia) son preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VII-a) como es descrito a continuación.

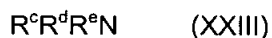
10

Los compuestos de la fórmula general (II) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (III-a):



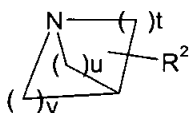
15

donde LG representa un grupo de salida tal como bromuro, cloruro, yoduro, mediante la reacción con una amina de la fórmula (XXIII):



20

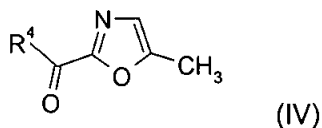
donde $R^c R^d R^e N$ representa un compuesto azabíclico donde t, u, v y R^2 como se describió anteriormente



La reacción es realizada en un rango de solventes, típicamente una mezcla de THF/DCM o acetonitrilo/cloroformo en un rango de temperaturas, típicamente entre 0 y la temperatura de reflujo, o más típicamente, en acetonitrilo a una temperatura entre 0 y 50° C, más típicamente a 50° C.

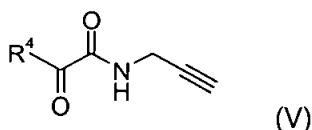
Los compuestos de la fórmula (III-a) donde LG es bromuro pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (IV):

30



5 mediante la reacción con un agente de brominación tal como N-bromosuccinimida en presencia de un iniciador de radical tal como AIBN o peróxido de benzoil. La reacción puede llevarse a cabo en solventes adecuados, tal como CCl₄, en un rango de temperaturas, típicamente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

10 Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (V):



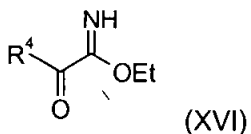
15 mediante la reacción con un ácido tal como ácido hidroclicórico, ácido sulfúrico, o más típicamente ácido metanosulfónico o trifluorometanosulfónico en un rango de solventes tales como THF, DCM, agua, y típicamente 1,4-dioxano en un rango de temperaturas, típicamente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

20

Como alternativa los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (V) por ciclización catalizada con paladio usando un catalizador de paladio tal como bis(dibencilidenoacetona)paladio en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina y una base tal como tert-butoxido de sodio en un solvente tal como THF desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

25

Como alternativa los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVI):

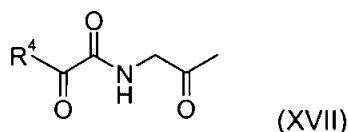


30

de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. **1948**, 1960. Los compuestos de la fórmula general (XVI) son conocidos en el arte y pueden ser preparados por ejemplo a partir de los compuestos de la fórmula (XV), de acuerdo con los métodos conocidos tal como aquellos descritos en Tetrahedron **2002**, 58(14), 2813.

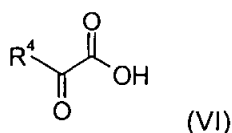
5

Como alternativa los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVII):



- 10 de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem., **1938**, 2, 319. Los compuestos de la fórmula general (XVII) son bien conocidos en el arte y pueden ser preparados por métodos conocidos tal como aquellos descritos en GB2214180.

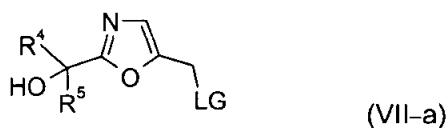
- 15 Los compuestos de la fórmula general (V) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (VI):



- 20 mediante la reacción con propargilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como DCC/HOBt o muchas otras metodologías de acoplamiento conocidas. Como alternativa los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser convertidos a, por ejemplo, el cloruro ácido y la formación de la amida efectuada opcionalmente en presencia de una base no nucleofílica adecuada y solvente compatible bajo condiciones bien conocidas. Los compuestos de la fórmula general
- 25 (VI) están fácilmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos.

Como alternativa los compuestos de la fórmula general (I-a) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (VII-a) donde LG es un grupo de salida:

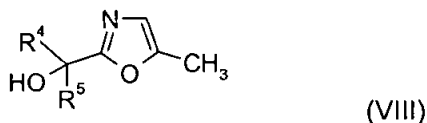
30



de acuerdo con los métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) a partir de los compuestos de la fórmula (III-a)

5

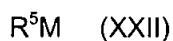
Los compuestos de la fórmula general (VII-a) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VIII):



10

de acuerdo con los métodos similares a aquellos usados para preparar los compuestos de la fórmula (III-a) a partir de los compuestos de la fórmula (IV) como fue descrito anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula general (VIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (IV) mediante la reacción con un compuesto de fórmula general (XXII):

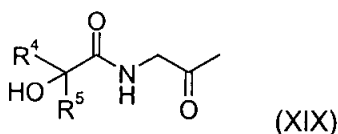


20

donde M representa un contraión metálico tal como Li o MgBr. La reacción puede tener lugar en un solvente orgánico aprótico tal como THF o dietil éter en un rango de temperaturas, típicamente entre -78 °C y la temperatura de reflujo del solvente.

25 Los compuestos de la fórmula general (XXII) son bien conocidos en el arte y están fácilmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos,

Como alternativa los compuestos de la fórmula (VIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XIX):

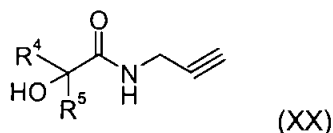


30

usando los métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (IV) a partir de los compuestos de la fórmula (XVII). Los compuestos de la fórmula general (XIX) pueden ser preparados por métodos conocidos tal como aquellos descritos en GB2214180.

5

Como alternativa los compuestos de la fórmula (VIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XX):

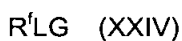


10 usando los métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (IV) a partir de los compuestos de la fórmula (V).

Los compuestos de la fórmula general (XX) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVIII) usando los métodos descritos anteriormente para la
15 preparación de los compuestos de la fórmula (V) a partir de los compuestos de la fórmula (VI).

Los compuestos de la fórmula (I-f) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (I-a) mediante la reacción con un agente de reducción tal
20 como trietilsilano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal como DCM desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (I-h) pueden ser preparados a partir de los
25 compuestos de la fórmula (I-a) mediante la reacción con un agente alquilante de la fórmula (XXIV):

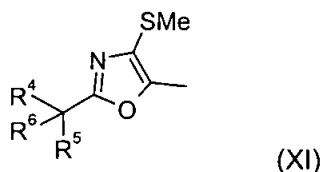


30 donde R^f es C_1-C_6 -alquil y LG es un grupo de salida tal como halógeno, tosilato, mesilato. La reacción es realizada en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente tal como THF desde $0^\circ C$ hasta la temperatura de reflujo del solvente.

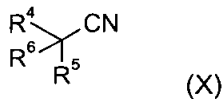
62

Los compuestos de la fórmula (I-k), pueden ser preparados directamente a partir de los compuestos de la fórmula (XIII-a) mediante la reacción con una amina terciaria adecuadamente sustituida como fue descrito anteriormente.

- 5 Los compuestos de la fórmula general (XIII-a) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XII) usando los métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (III-a) a partir de los compuestos de la fórmula (IV).
- 10 Los compuestos de la fórmula general (XII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (XI):

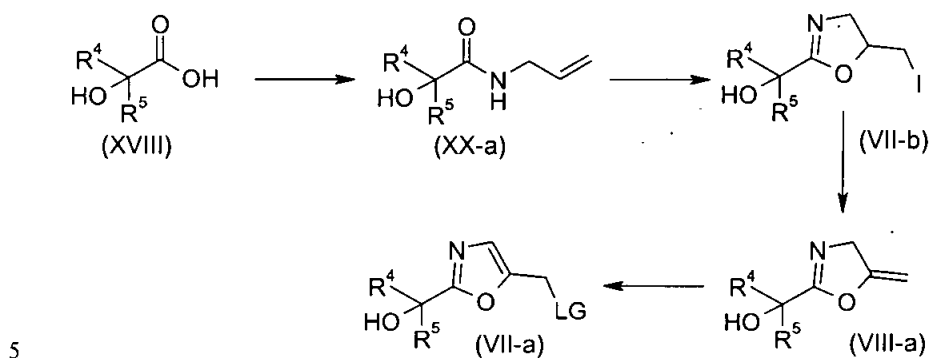


- 15 mediante la reacción con un agente de reducción tal como Nickel Raney en un solvente tal como etanol a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. **2006**, 71(8), 3026.
- 20 Los compuestos de la fórmula general (XI) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (X):



- 25 mediante la reacción con 1-(metiltio)acetona en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico en un solvente tal como DCM a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. **2006**, 71(8), 3026.
- 30 Los compuestos de la fórmula general (X) son bien conocidos en el arte y pueden ser preparados por métodos conocidos, o están comercialmente disponibles.

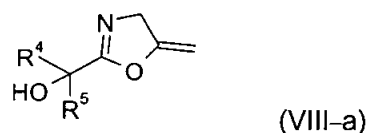
Como alternativa, los compuestos de la fórmula (VII-a) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVIII) como es ilustrado en el Esquema 3a a continuación;



Esquema 3a

Los compuestos de la fórmula (VII-a) donde LG es bromuro pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VIII-a);

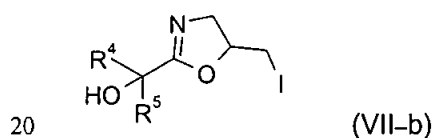
10



donde R^4 y R^5 son como se definió anteriormente, mediante la reacción con bromo en un solvente compatible tal como tetracloruro de carbono, a una temperatura de 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente, típicamente a una temperatura entre 0 y 25°C .

15

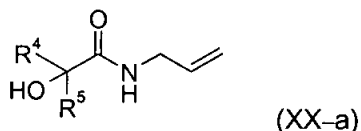
Los compuestos de la fórmula (VIII-a) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VII-b);



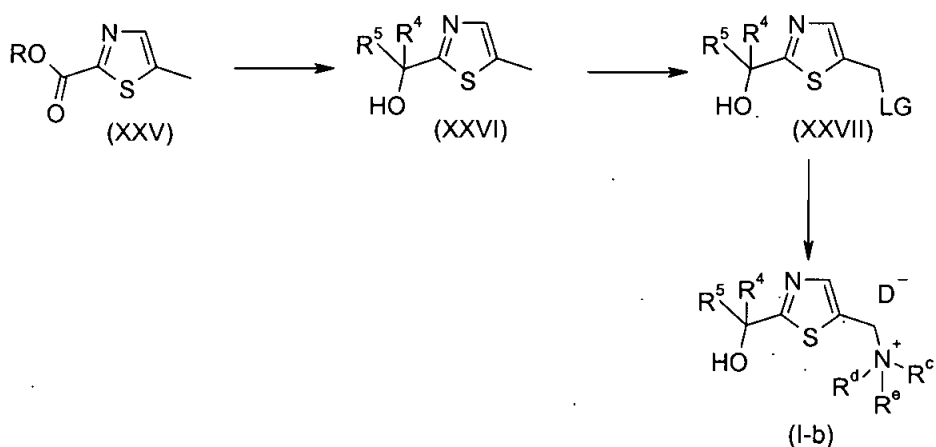
donde R^4 y R^5 son como se definió anteriormente, mediante tratamiento con una base no nucleofílica tal como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un solvente compatible, por ejemplo tolueno, a una temperatura desde 0 – 60°C , típicamente 0 – 10°C .

25

Los compuestos de la fórmula (VII-b) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XX-a);



- 5 donde R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ciclización en presencia de yodo y una base tal como t-butoxido de potasio o carbonato de potasio en un solvente compatible tal como tolueno. La reacción es típicamente conducida a una temperatura de 10–30 °C.
- 10 Los compuestos de la fórmula (XX-a) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVIII) usando los métodos análogos a aquellos usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (V) a partir de los compuestos de la fórmula (VI) como fue descrito anteriormente.
- 15 Será apreciado que los compuestos de la fórmula (XVIII) en los esquemas 3 y 3a son quirales cuando R⁴ y R⁵ no son idénticos. Cuando los compuestos de la fórmula (XVIII) son escalémicos (un enantiómero simple) entonces los esquemas 3 y 3a constituyen métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a) que son ellos mismos homoquirales. Los ejemplos de los compuestos de la fórmula
- 20 (XVIII) escalémicos son conocidos en la literatura, o pueden ser preparados a partir de la forma racémica por separación de enantiómeros usando métodos de cromatografía quiral, o por separación de sales diastereoméricas formadas con bases escalémicas, o por síntesis asimétrica; ver por ejemplo US2004192962, WO2000023414, WO9636584, J. Chromatog. (1988), 450(2), 255–269, J. Chem. Soc
- 25 C (Organic) (1968), 13, 1693–9.



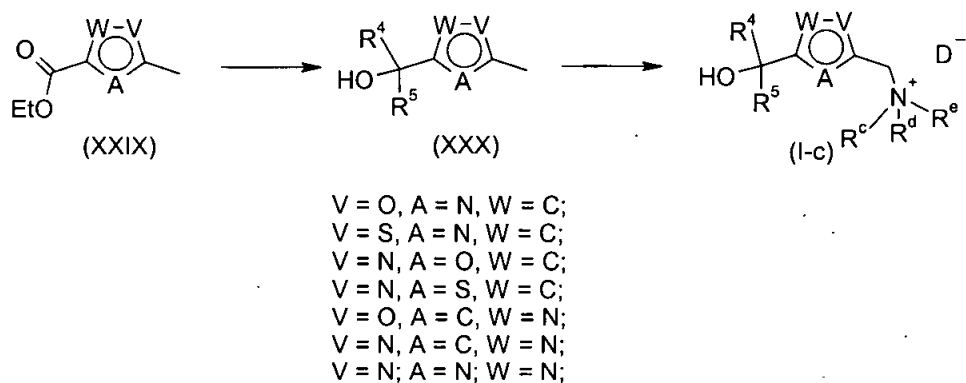
Esquema 4

Los compuestos de la fórmula (I-b) pueden ser preparados a partir de los
 5 compuestos de la fórmula (XXVI) empleando una secuencia similar de reacciones
 que la usada para preparar los compuestos de la fórmula (I-a) a partir de los
 compuestos de la fórmula (VIII) en el Esquema 1 anterior.

Los compuestos de la fórmula (XXVI) donde R^4 y R^5 son iguales pueden ser
 10 preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXV) donde R es un grupo
 alquil adecuado (tal como etil o metil) mediante tratamiento con un reactivo
 organometálico apropiado tal como un reactivo de Grignard, en un solvente
 adecuado tal como THF o dietil éter. Los compuestos de la fórmula (XXVI) donde R^4
 y R^5 son diferentes pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula
 15 (XXV) convirtiéndolos a un producto amida intermedio, típicamente una amida
 Weinreb, y realizando la introducción de R^4 y R^5 a través de sus reactivos
 organometálicos respectivos en una manera escalonada.

Los compuestos de la fórmula (XXV) son conocidos en la literatura – por ejemplo,
 20 Helv. Chim. Acta 1946, 29, 1957.

Más generalmente, los compuestos de la fórmula (I-c) donde W, V y A tienen los
 valores como es ilustrado en el esquema 5 y R^4 y R^5 son como se definió
 anteriormente, pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula
 25 (XXIX) utilizando la secuencia de reacciones identificada anteriormente para la
 preparación de los compuestos de la fórmula (I-b) a partir de los compuestos de la
 fórmula (XXV)

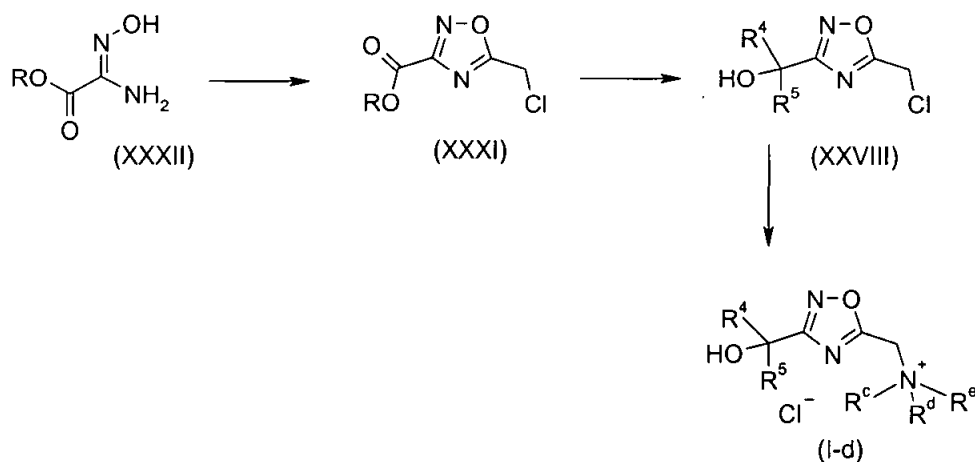


Esquema 5

Los compuestos de la fórmula (XXIX) están comercialmente disponibles o son conocidos en la literatura, por ejemplo;

	Kaye, P.T. y otros JCS Perkin Trans 1, 1981, 2335–2339
	Street, L. y otros J. Med. Chem. 2004, 47(14) 3642–3657
	J. Org. Chem. 2004 69, 9269–9284
	Alonso, M.E. J. Het. Chem. 1980, 17, 721–725
	Mashraqui y otros JACS 1982, 104(16) 4461–4465

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I-d) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXVIII) usando los métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a) a partir de los compuestos de la fórmula (VII-a), Esquema 6;

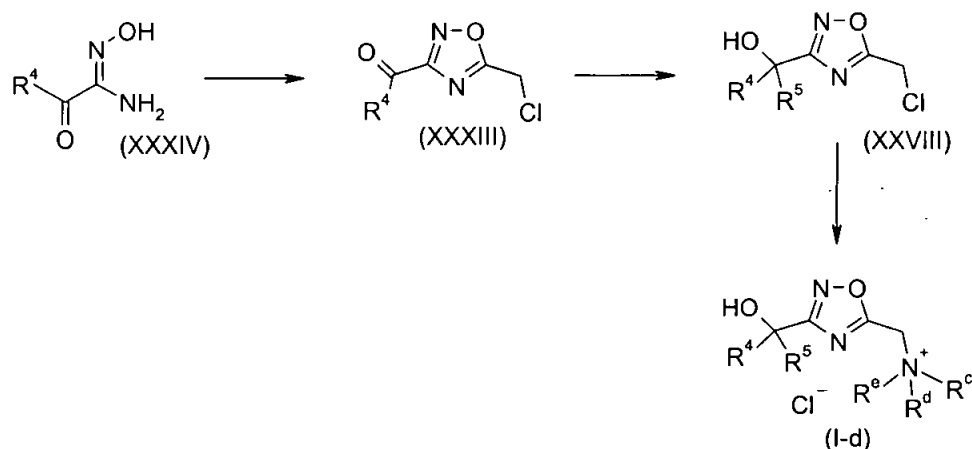


Esquema 6

Los compuestos de la fórmula (XXVIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXI) usando los métodos similares a aquellos usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (XXVI) a partir de los compuestos de la fórmula (XXV) anterior.

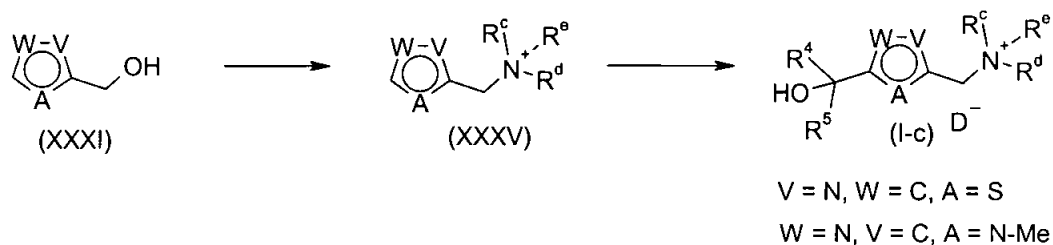
Los compuestos de la fórmula (XXXI) donde R es típicamente metil o etil pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXII) mediante la reacción con cloroacetil cloruro en un solvente tal como piridina o una mezcla de cloroformo y piridina a una temperatura entre 0° C y la temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (XXXII) están comercialmente disponibles.

Como alternativa, en el Esquema 6a, los compuestos de la fórmula (XXVIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXIII) empleando métodos usados para la preparación de los compuestos de la fórmula (VIII) a partir de los compuestos de la fórmula (IV) anterior.



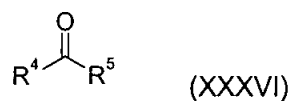
Esquema 6a

Los compuestos de la fórmula (XXXIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXIV) usando los métodos descritos para la preparación de los compuestos de la fórmula (XXXI) a partir de los compuestos de la fórmula (XXXII) anterior. Los compuestos de la fórmula (XXXIV) son conocidos en el arte o pueden ser fácilmente preparados de acuerdo con los métodos conocidos.



Esquema 7

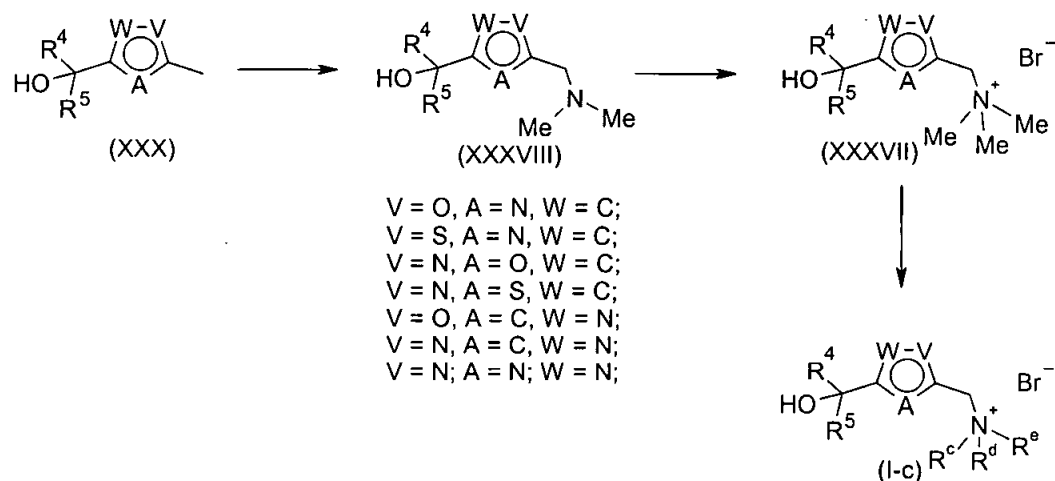
Los compuestos de la fórmula (I-c) donde W, V y A tienen los valores mostrados en el esquema 7, pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXV) mediante la reacción con una base fuerte tal como n-butilitio en un solvente compatible tal como dietil éter o tetrahydrofurano seguido por la reacción con un compuesto de la fórmula (XXXVI);



Los compuestos de la fórmula (XXXVI) están comercialmente disponibles o son fácilmente preparados de acuerdo con los métodos conocidos.

Los esquemas 5, 6 y 7 ilustran cómo los procesos descritos en los esquemas 1-4

anterior pueden ser aplicados a una variedad de heterociclos diferentes. Los productos intermedios de la fórmula (XXXI) están disponibles comercialmente o son compuestos conocidos.



5

Esquema 8

El esquema 8 ilustra un método alternativo mediante el cual el grupo $^+NR^cR^dR^e$ puede ser introducido. Los compuestos de la fórmula (I-c) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXVII) mediante la reacción con un compuesto de la fórmula (XXIII), en un solvente tal como una mezcla cloroformo/acetonitrilo a elevadas temperaturas, por ejemplo a 180°C en un reactor de microondas.

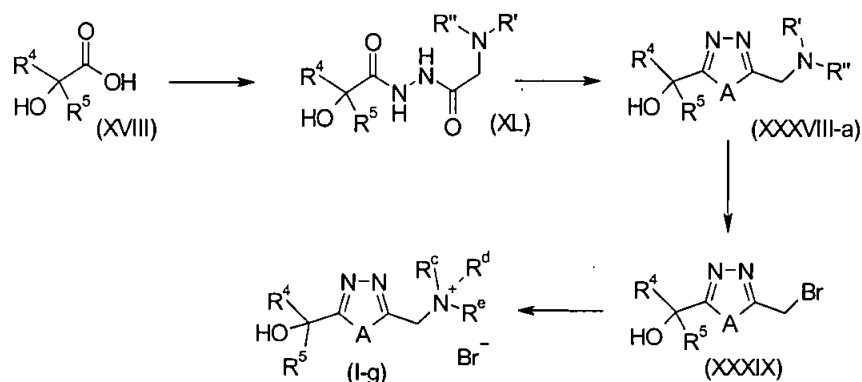
Los compuestos de la fórmula (XXXVII) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXVIII) con un agente alquilante, tal como MeBr, en un solvente aprótico, tal como THF, a elevada temperatura.

Los compuestos de la fórmula (XXXVIII) pueden ser preparados por brominación de un compuesto de la fórmula (XXX) usando un método similar a aquel descrito anteriormente para la síntesis de los compuestos de la fórmula (III-a) (LG = bromuro). El producto bromuro intermedio es luego tratado con una alquilamina, tal como dimetilamina, en un solvente aprótico adecuado, tal como THF a una temperatura desde 0° C hasta la temperatura ambiente.

25

Los compuestos 1,3,4-Oxadiazol (A = oxígeno) y tiadiazol (A = azufre) de la fórmula (I-g) pueden ser preparados como es mostrado en el Esquema 9.

68



Esquema 9

Los compuestos de la fórmula (I-g) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXIX) por métodos similares a aquellos usados para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a) a partir de los compuestos de la fórmula (VII-a).

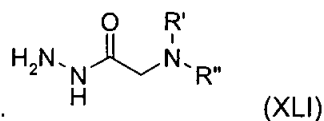
Los compuestos de la fórmula (XXXIX) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XXXVIII-a) mediante tratamiento con bromuro de cianógeno (reacción de von Braun) en un solvente adecuado tal como diclorometano a la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (XXXVIII-a) donde R' y R'' son alquil inferior, y donde A = oxígeno pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XL) mediante tratamiento con anhídrido acético a elevada temperatura, por ejemplo a 90° C y donde A = azufre mediante tratamiento con el reactivo de Lawesson en un solvente inerte tal como tolueno, a elevada temperatura, típicamente la temperatura de reflujo.

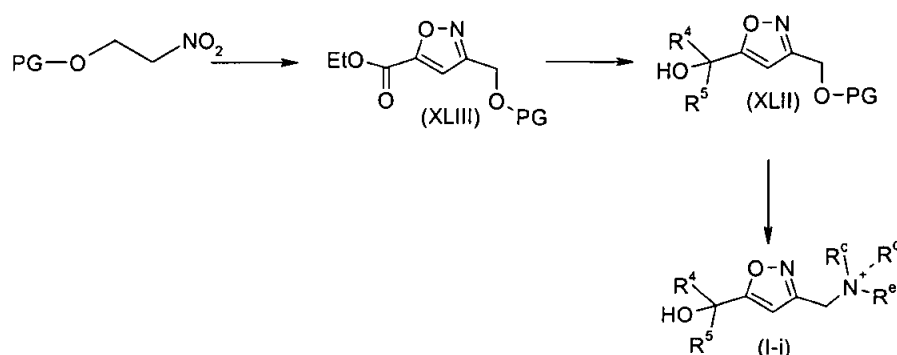
20

Los compuestos de la fórmula (XL) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVIII) mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (XLI) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como carbonil diimidazol, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano a la temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (XLI) son conocidos en el arte o están comercialmente disponibles.

25



Los compuestos de la fórmula (I-i) pueden ser preparados (Esquema 10) a partir de los compuestos de la fórmula (XLII) donde PG es un grupo de protección tal como un grupo tetrahidropiranyl, por a) eliminación del grupo de protección por medios apropiados, tal como bajo condiciones ácidas, seguido por b) conversión del grupo alcohol liberado de un grupo de salida, tal como bromuro mediante tratamiento con CBr_4 y trifenil fosfina en un solvente tal como diclorometano a la temperatura ambiente seguido por c) reacción con una amina terciaria adecuada $\text{NR}^c\text{R}^d\text{R}^e$ empleando condiciones similares a aquellas descritas para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a) a partir de los compuestos de la fórmula (VII-a).



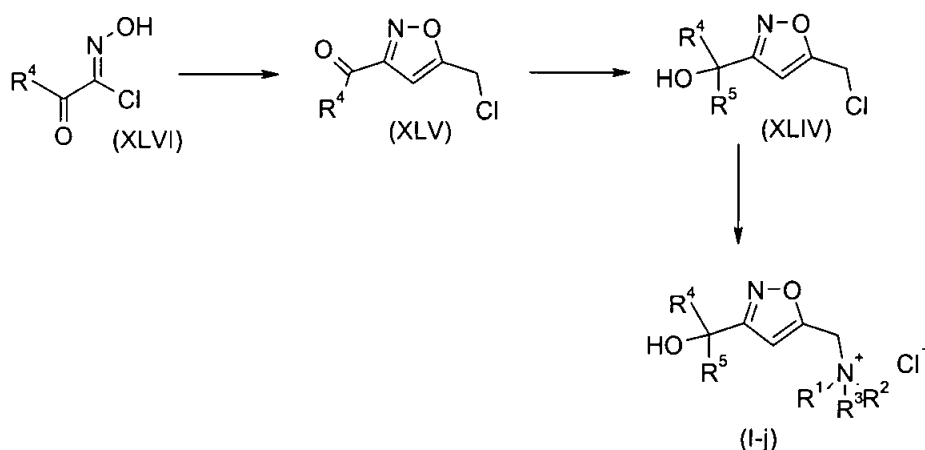
Esquema 10

Los compuestos de la fórmula (XLII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XLIII) usando el métodos similares a aquellos descritos anteriormente para la conversión de los compuestos de la fórmula (XXV) a aquellos de la fórmula (XXVI).

Los compuestos de la fórmula (XLIII) pueden ser preparados a partir de un nitro alcohol adecuadamente protegido mediante la reacción con etil propiolato y t-BOC anhídrido en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a la temperatura ambiente (Ver *Tetrahedron* **2003**, 59, 5437-5440)

25

Los isoxazoles de la fórmula (I-j) pueden ser preparados de acuerdo a los métodos esbozados en el Esquema 11;

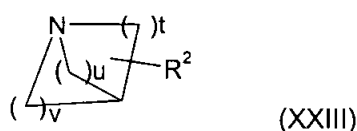


Esquema 11

Los compuestos de la fórmula (I-j) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XLV) usando un conjunto similar de procedimientos descritos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-d) a partir de los compuestos de la fórmula (XXXIII). Los compuestos de la fórmula (XLV) y su preparación a partir de los compuestos de la fórmula (XLVI) son descritos en la literatura, *Medicinal Chemistry Research* **2001**, 10(9), 615–633

10

Los compuestos de la fórmula (XXIII) son generalmente conocidos en la literatura, o pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en la literatura.



15

Más específicamente;

los compuestos de la fórmula (XXIII) donde t, u y v son cada uno 2 y R^2 representa el grupo –O–aril o –S–aril son descritos en EP497415 y EP458214;

los compuestos de la fórmula (XXIII) donde t, u y v son cada uno 2 y R^2 representa los grupos –Y– R^7 o –Z–Y– R^7 , donde Z, Y y R^7 como se describió anteriormente para los compuestos de la fórmula (I), son descritos en EP458214, *Bioorg Med Chem Lett* 2004, 3781–3784;

los compuestos de la fórmula (XXIII) donde t, u y v son 2 y R^2 representa el grupo –(Z)_p– R^7 como fue descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula (I), son descritos por ejemplo en *Bioorg Med Chem* 2003, 1493–1502; *Bioorg Med Chem* 2002, 2681–2691; *Bioorg Med Chem* 2000, 449–454; *J Med Chem* 1997, 538–

25

546; J Med Chem 1995, 3469–3481; J Med Chem 1992, 1280–1290; J Med Chem 1992, 295–305; J Med Chem 1990, 2052–2059 y J Chem Soc Chem Commun, 1988, 1618–1619;

los compuestos de la fórmula (XXIII) donde R^2 representa el grupo $-Y-R^7$ y Y
5 representa $-N(H)C(O)-$ son descritos en WO04/052461 y J Med Chem 1993, 683–9;

los compuestos de la fórmula (XXIII) donde $t = 1$, $u = 1$, $v = 3$ y R^2 representa
 $-(Z)_p-R^7$ son descritos en EP413545;

y

los compuestos de la fórmula (XXIII) pueden ser preparados de acuerdo con
10 los métodos descritos anteriormente.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran la invención.

Detalles Experimentales Generales:

15 Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se declare lo contrario.

Los espectros NMR fueron obtenidos en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de 5mm de triple resonancia con detección inversa que opera a
20 400MHz o un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda de 5mm TXI de triple resonancia con detección inversa que opera a 400MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de 5 mm de doble frecuencia estándar que opera a 300MHz. Los cambios son dados en ppm en relación con el tetrametilsilano.

25 Cuando los productos fueron purificados por cromatografía de columna, 'sílice flash' se refiere a un gel de sílice para cromatografía, 0.035 a 0.070 mm (220 a 440 mesh) (por ejemplo gel de sílice Fluka 60), y una presión de nitrógeno aplicada hasta 10 p.s.i. elución en columna acelerada o uso del sistema de purificación CombiFlash® Companion. Cuando ha sido usada la cromatografía en capa fina
30 (TLC), esta se refiere a TLC en gel de sílice usando placas, típicamente gel de sílice 3 × 6 cm en placas de papel de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm), (por ejemplo Fluka 60778). Todos los solventes y reactivos comerciales fueron usados tal como se recibieron.

35 Los sistemas Cromatografía Líquida-Espectroscopia de masas (LC/MS) y HPLC preparativa quiral usados:

Método 1

Plataforma de Micromasa LCT con una columna C18 de fase inversa (100 × 3.0 mm Higgins Clipseus con 5 µm tamaño de partículas), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

5

Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.00	1.0	95	5
15.00	1.0	5	95
20.00	1.0	5	95
22.00	1.0	95	5
25.00	1.0	95	5

10

Detección – MS, ELS, UV (100 µl separación para MS con detector UV en línea) método de ionización MS – Electrospray (ion positivo)

15

Método 2

Waters Micromass ZQ con una columna C18 de fase inversa (30 × 4.6 mm Fenomenex Luna 3 µm tamaño de partículas), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

20

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

25

Detección – MS, ELS, UV (100 µl separación para MS con detector UV en línea) Método de ionización MS – Electrospray (ion positivo y negativo)

30

Método 3

Los compuestos quirales fueron separados en enantiómeros puros usando una columna 250 x 20 mm Quiralpak ® IA empacada con amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizado en 5 µm gel de sílice. La columna fue eluida con solventes deseados, tamponada con 0.1% dietilamina. Tasa de flujo, 18mL/min.

35

Longitud de onda, 220nm.

Método 4

Los compuestos quirales fueron separados en enantiómeros puros usando una columna 25 X 0.46 cm Quiralpak ® IA empacada con amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizado en 5 µm gel de sílice. La columna fue eluida con solventes deseados. Tasa de flujo, 1mL/min. Longitud de onda, 220nm.

Método 5

Los compuestos quirales fueron separados en enantiómeros puros usando una columna 250 x 4.6 mm Quiralpak ® AD empacada con amilasa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizado en 10 µm gel de sílice. La columna fue eluida con solventes deseados, tamponada con 0.1% dietilamina. Tasa de flujo, 8mL/min. Longitud de onda, 220nm.

Método 6

Waters Micromass ZQ2000 con una columna C18 de fase inversa (100 x 3.0 mm Higgins Clipeus con 5 µm tamaño de partículas), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	%A	%B
20	0.00	1.0	95	5
	1.00	1.0	95	5
	15.00	1.0	5	95
	20.00	1.0	5	95
	22.00	1.0	95	5
25	25.00	1.0	95	5

Detección – MS, ELS, UV (100 µl separación para MS con detector UV en línea)
Método de ionización MS – Electrospray (ion positivo)

Método 7

Espectrómetro de masas cuádruple LC Waters Platform con una columna C18 de fase inversa (30 x 4.6 mm Fenomenex Luna 3 µm tamaño de partículas), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	%A	%B
35	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5

4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

Detección – MS, ELS, UV (200 µl separación para MS con detector UV en línea)

5 Método de ionización MS – Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 8

Espectrómetro de masas Waters ZMD con una columna C18 de fase inversa (30 × 4.6 mm Fenomenex Luna 3 µm tamaño de partículas), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente – Tiempo	flujo mL/min	%A	%B
	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5
15	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

Detección – MS, ELS, UV (200 µl separación para MS con detector UV en línea)

Método de ionización MS – Electrospray (ion positivo y negativo).

20

Método 9

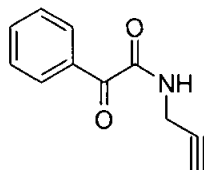
Los compuestos quirales fueron separados en enantiómeros puros usando una columna 50x250 Varian 'Load y Lock' empacada con sílice Quiralpak OJ (20 µm). La columna fue eluida con 80:20 isohexanos:etanol a una tasa de flujo de 118 mL/min

25 monitoreada a 220 nm.

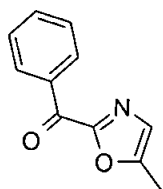
Las abreviaturas usadas en la sección experimental: AIBN = 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); DCM = diclorometano; DEA = dietilamina; DIPEA = diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida;

30 DMSO = dimetil sulfóxido; EtOAc = etil acetato; EtOH = etanol; IMS = alcohol metilado industrial; IPA = 2-propanol; MeOH = metanol; TA = temperatura ambiente; Tr = tiempo de retención; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; Sat = saturado; MeCN = acetonitrilo; SCX = cromatografía de intercambio de catión fuerte.

35 Producto intermedio 1

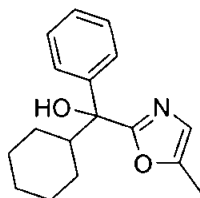
**2-Oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida**

- Oxalil cloruro (6.1 g, 48 mmol) fue añadido a una solución de ácido fenilglioxílico (6.0 g, 40 mmol) y 3 gotas de DMF en DCM seco (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas luego el solvente fue eliminado. El residuo fue tomado en DCM seco (50 mL) y la solución fue enfriada hasta 0 °C. Una mezcla de propargil amina (2.2 g, 40 mmol) y trietilamina (4.05 g, 40 mmol) fue añadida cuidadosamente durante un periodo de 10 minutos y luego la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 2.5 horas y luego agua (10 mL) fue añadida. La mezcla fue lavada con HCl 1M (2x20 mL), NaHCO₃ (ac.) sat. (2x20 mL) y luego salmuera. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), concentrada y el residuo cristalizó a partir del ciclohexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (5.75 g, 76%).
- LCMS (Método 2): Tr 2.47 min., m/z 188 [MH⁺].

Producto intermedio 2**(5-Metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona**

- Ácido metanosulfónico (10g, 104 mmol) fue añadido en forma de gotas a una solución de 2-oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida (2.4 g, 12.83 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). La solución resultante fue calentada a 90 °C durante 66 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue eliminado. El residuo oscuro fue particionado entre DCM y agua. La fracción de DCM fue lavada con HCl 1M (2x), NaHCO₃ sat. (2x), salmuera y secada (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía de columna usando 4:1 ciclohexano/etil acetato como eluyente dio el compuesto del título como un sólido blanco hueso (1.0 g, 41%) LCMS (Método 2): Tr 2.94 min., m/z 188 [MH⁺].

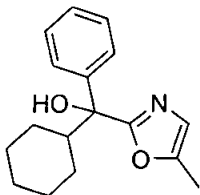
Producto intermedio 3



(+/-)-Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol

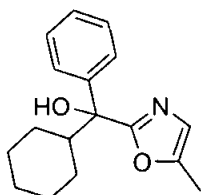
- Una solución de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (3.0 g, 16 mmol) en 32 mL de THF seco a 0°C bajo nitrógeno fue tratada en forma de gotas durante 10 minutos
- 5 con una solución 2M de cloruro de ciclohexilmagnesio en dietil éter (10 mL, 20 mmol). La solución amarillo intenso resultante fue agitada a 0 °C durante 30 min. Durante dicho tiempo se formó un precipitado, y luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C nuevamente y tratada cuidadosamente con NH₄Cl sat. (10 mL). La mezcla fue agitada a
- 10 temperatura ambiente durante 10min. y luego diluida con agua (10 mL). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con salmuera. La fase acuosa combinada fue extraída con DCM (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío para dar el producto crudo el cual fue triturado con éter (10 mL), filtrado y secado para dar el compuesto del título (3.65 g,
- 15 84%). LCMS (Método 2): Tr 3.78 min., m/z 272 [MH⁺]

Producto intermedio 4

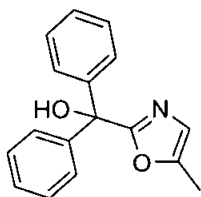


- 20 **Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol, enantiómero 1.**
(+/-)-Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol fue separado en enantiómeros individuales usando el método 4 y heptano/IPA/acetonitrilo (98.5:1.0:0.5) como eluyente. Tr 8.84min.

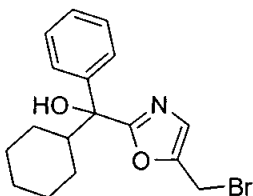
- 25 Producto intermedio 5

**Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol, enantiómero 2.**

(+/-)-Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol fue separado en enantiómeros individuales usando el método 4 y heptano/IPA/acetonitrilo (98.5:1.0:0.5) como eluyente. Tr 10.31min.

Producto intermedio 6**(5-Metil-oxazol-2-il)-difenil-metanol.**

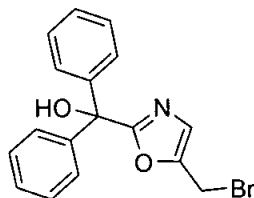
El compuesto del título fue preparado a partir de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metadona usando bromuro de fenilmagnesio bajo condiciones similares a aquellas descritas para el ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (2.06 g, 73%). LCMS (Método 7): Tr 3.78 min. 266 [MH⁺]

Producto intermedio 7**(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol.**

Una solución de ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (3.0 g, 11.1 mmol) en 1,2-dicloroetano (22 mL) fue tratada con N-bromo-succinimida (2.16 g, 12.2 mmol) seguido por 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.18 g, 2.1 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80 °C durante 2.5 h y luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Solución de NaHCO₃ sat. fue añadida y las fases fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con salmuera y las capas acuosas combinadas fueron

extraídas con DCM. La fase orgánica combinada fue secada (MgSO_4) y concentrada al vacío para dar el producto crudo como un aceite marrón. La purificación usando cromatografía de columna usando 33–100% DCM/ciclohexano seguido por 25% EtOAc/DCM como eluyente dio el compuesto del título (1.85g, 48%). LCMS (Método 2): Tr 4.27 min., m/z 350, 352 [MH^+]

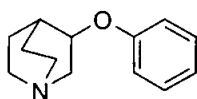
Producto intermedio 8



(5-Bromometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol

El compuesto del título fue preparado a partir de (5-metil-oxazol-2-il)-difenil-metanol bajo condiciones similares a aquellas descritas para el (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (1.63 g, 63%). LCMS (Método 2): Tr 3.53 m/z 326, 328 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$]

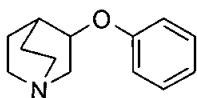
Producto intermedio 9



3-Fenoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, enantiómero 1

Los enantiómeros del compuesto del título fueron separados por separación quiral método 5 empleando etanol como el eluyente. Enantiómero 1: Tr 12.50 min. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : δ 7.25–7.30 (2H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 6.82–6.90 (2H, m), 4.35–4.40 (1H, m), 3.22–3.31 (1H, m), 2.93–3.05 (1H, m), 2.73–2.92 (4H, m), 1.95–2.20 (2H, m), 1.70–1.80 (1H, m), 1.51–1.61 (1H, m), 1.34–1.45 (1H, m).

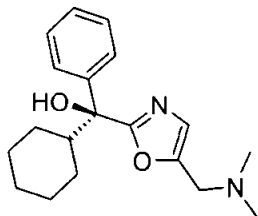
Producto intermedio 10



3-Fenoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, enantiómero 2

Los enantiómeros del compuesto del título fueron separados por separación quiral método 5 usando etanol como el eluyente. Enantiómero 2 : Tr 17.00 min. ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : δ 7.25–7.30 (2H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 6.82–6.90 (2H, m), 4.35–4.40 (1H, m), 3.22–3.31 (1H, m), 2.93–3.05 (1H, m), 2.73–2.92 (4H, m), 1.95–2.20 (2H, m), 1.70–1.80 (1H, m), 1.51–1.61 (1H, m), 1.34–1.45 (1H, m).

Producto intermedio 11



(S) Ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol

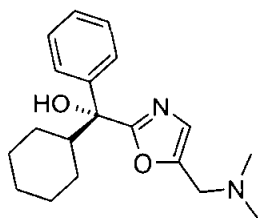
- 10 Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (3.2 g, 9.2 mmol) en 40 mL de THF fue tratada con una solución 2M de dimetilamina en THF (40 mL, 80 mmol). Una suspensión se formó después de agitar durante unos minutos. La mezcla de reacción reposó a temperatura ambiente toda la noche y luego el sólido fue filtrado y desechado. El filtrado fue concentrado a presión
- 15 reducida y el residuo fue particionado entre DCM y solución de NaHCO_3 sat. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y evaporada para dar ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol como un sólido (2.74g, 95%). LCMS (Método 1): Tr 6.57 min., m/z 315 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40–7.46 (m, 2H), 7.27–7.34 (m, 2H), 7.18–7.22 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.10
- 20 (s, 6H), 1.42–1.74 (m, 4H), 0.92–1.29 (m, 6H).

Los dos enantiómeros del ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (2.74 g) fueron separados por Método HPLC preparativo quiral 3 con 5% etanol en heptano a 15 mL/min. El primer enantiómero de elución (Tr 8.5 min.), dio el

25 compuesto del título como un sólido blanco (0.73 g, 27%). LCMS (Método 1): Tr 6.50 min., m/z 315 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.70 (br.s, 1H), 3.54 (dd_{AB} , 2H), 2.29–2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.62–1.76 (m, 3H), 1.12–1.39 (m, 7H).

30 Producto intermedio 12

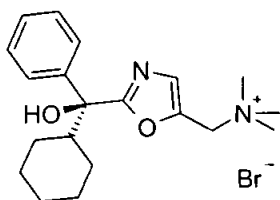
85



(R) Ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol

El segundo enantiómero de elución (Tr 10.3 min.), del procedimiento descrito de acuerdo con el producto intermedio 11 dio el compuesto del título como un sólido blanco (1.04 g, 38%). LCMS (Método 1): Tr 6.48 min., m/z 315 [MH⁺]. ¹H NMR (CDCl₃): δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.70 (br.s, 1H), 3.54 (dd_{AB}, 2H), 2.29–2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.62–1.76 (m, 3H), 1.10–1.39 (m, 7H).

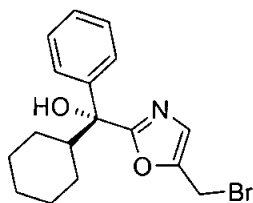
10 Producto intermedio 13



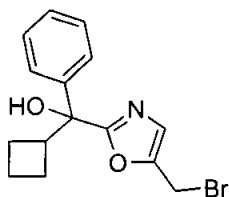
15 **Bromuro de [2-((S)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-trimetil-amonio**

Un frasco de reacción fue cargado con (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (100 mg, 0.318 mmol), 1 mL de metil bromuro en THF (30% p/v, 300 mg, 3.18 mmol), y cloroformo (1 mL). La reacción fue agitada y calentada a 50 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el solvente eliminado al vacío. El residuo crudo fue lavado con cloroformo (2 mL). El sólido fue filtrado y secado al vacío para proporcionar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo (129.9 mg, 100%). LCMS (Método 2): Tr 4.24 min., m/z 329 [M⁺]. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.95–1.68 (m, 10H), 2.22–2.32 (m, 1H), 3.02 (bs, 9H), 4.43 (s, 1H), 4.54–4.65 (m, 2H), 7.16–7.21 (m, 1H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.36–7.37 (m, 1H), 7.46–7.49 (m, 2H).

Producto intermedio 14

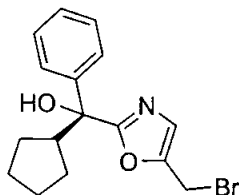
**(R)-(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol**

Una solución de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (Producto intermedio 12) (500 mg, 1.6 mmol) en DCM (8 mL) fue añadida a una
5 solución de bromuro de cianógeno (3 M en DCM, 1.06 mL) durante 10 min. a temperatura ambiente. Después de unos 35 min. adicionales, la reacción fue evaporada al vacío y purificada por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo y DCM) para dar el compuesto del título (439 mg, 77%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66–7.61 (2H, m), 7.38–7.32 (2H, m), 7.29–
10 7.23 (1H, m), 6.97 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.65 (1H, s), 2.35–2.26 (1H, m), 1.78–1.61 (3H, m), 1.39–1.11 (7H, m).

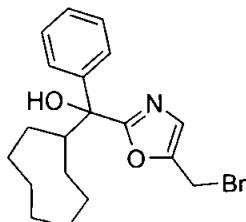
Producto intermedio 15**(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclobutil-fenil-metanol, Enantiómero 2**

Paso 1. (RS)-Ciclobutil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol fue obtenido a partir del Producto intermedio 2 por métodos análogos a aquellos usados en la preparación de Producto intermedio 11. El compuesto fue rediseñado en sus dos enantiómeros por medio de HPLC quiral (Método 3, eluyendo con 90:10:0.1
20 heptano/IPA/DEA). El tiempo de retención del Enantiómero 1 fue 7.41 min. y el tiempo de retención del Enantiómero 2 fue 9.00 min. LCMS para el Enantiómero 2 (Método 7, 1.95 min.) MH⁺ = 287.

Paso 2. El compuesto del título (73 mg, 75%) fue obtenido a partir del compuesto anteriormente mencionado, el Enantiómero 2 mediante la aplicación del
25 procedimiento descrito para el Producto intermedio 14. Datos para (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclobutil-fenil-metanol, Enantiómero 2: LCMS (Método 7, 3.75 min.) MH⁺ = 324.

Producto intermedio 16**(R)-(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclopentil-fenil-metanol**

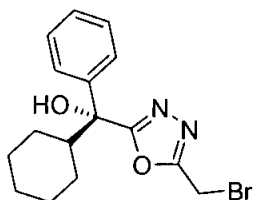
- El compuesto del título (268 mg, 52%) fue obtenido a partir del (R)-Ciclopentil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (descrito como el Ejemplo 19 en WO 2007/017669) mediante la aplicación del procedimiento descrito para el Producto intermedio 14. Datos para (R)-(5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclopentil-fenil-metanol: LCMS (Método 7, 4.00 min.). $MH^+ = 336.05$.

10 Producto intermedio 17**(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclooctil-fenil-metanol, Enantiómero 2**

- Paso 1. (RS)-Ciclooctil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol fue obtenido a partir del Producto intermedio 2 por métodos análogos a aquellos usados en la preparación de Producto intermedio 12. El compuesto fue rediseñado en sus dos enantiómeros por medio de HPLC quiral (Método 3, eluyendo con 97.4/2.5/0.1 heptano/IPA/DEA). El tiempo de retención del Enantiómero 1 fue 17.47 min. y el tiempo de retención del Enantiómero 2 fue 19.54 min. LCMS (Método 8, 2.35 min.). $MH^+ = 343$.
- 20 Paso 2. El compuesto del título (159 mg, 65%) fue obtenido a partir del compuesto anteriormente mencionado, el Enantiómero 2 mediante la aplicación del procedimiento descrito para el Producto intermedio 14. Datos para (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclooctil-fenil-metanol, Enantiómero 2: LCMS (Método 8, 4.49 min.). $MH^+ = 378$.

25

Producto intermedio 18



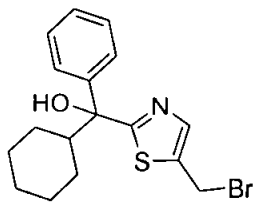
(R)-(5-Bromometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol

El compuesto del título fue obtenido a partir del ácido (R)-ciclohexil-mandélico como sigue:

- 5 Paso 1. 1,1'-Carbonil diimidazol (6 g) fue añadido a una suspensión agitada de ácido (R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-acético (8 g) en DCM seco (280 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h una solución de hidrazida del ácido dimetilamino acético (4 g) en DCM seco (40 mL) fue añadida rápidamente en forma de gotas. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres días, la mezcla de
- 10 reacción fue diluida con DCM y solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica fue secada (MgSO_4), filtrada y evaporada al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-100% etil acetato en DCM dio N'-(2-dimetilaminoacetil)-hidrazida del ácido (R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-acético (5.13 g, 45%) como una espuma blanca. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.51 (2 H, brs),
- 15 7.55-7.6 (2 H, m), 7.28-7.36 (2 H, m), 7.18-7.25 (1 H, m), 5.53 (1 H, s), 2.88 (2 H, s), 2.2-2.8 (1 H, m), 2.2 (6 H, s), 1.68-1.79 (2 H, m), 1.56-1.63 (2 H, m), 1.0-1.38 (6 H, m).

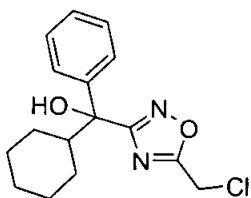
- Paso 2. Una solución del compuesto antes mencionado (5.13 g) en anhídrido acético (65 mL) fue calentada a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada y
- 20 vertida en una mezcla de hielo-agua- NaHCO_3 . Más solución de NaHCO_3 fue añadida hasta que la mezcla fue básica. La mezcla fue extraída con DCM y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada al vacío para dar un sólido crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 20-100% etil acetato en DCM y 0-20% metanol en DCM) dio (R)-
- 25 ciclohexil-(5-dimetilaminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil-metanol (3.29 g, 69%) como una espuma amarilla. LCMS (Método 7, 2.37 min.). $\text{MH}^+ = 316$.

- Paso 3. La reacción del compuesto antes mencionado (1 g) con bromuro de cianógeno como es descrita para el Producto intermedio 14 dio el compuesto del título (0.26 g, 23%) como una espuma blanca. Datos para el compuesto del título:
- 30 LCMS (Método 7, 3.90 min.). $\text{MH}^+ = 353$.

Producto intermedio 19**(RS)-(5-Bromometil-tiazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol**

Paso 1. Una solución de 5-metiltiazol (2.5 g, 25.2 mmol) en THF anhidro (50 mL) fue
5 enfriada hasta -78°C bajo una atmósfera de N_2 . n-Butillitio (11 mL de una solución
2.5 M en hexanos) fue añadido en forma de gotas durante 5 minutos. La reacción
fue agitada durante 10 minutos antes que una solución de ciclohexilfenil cetona en
THF anhidro (50 mL) fuera añadida en forma de gotas. La reacción fue agitada
durante 30 minutos a -78°C y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente
10 antes que fuera apagada por la adición de Na_2CO_3 sat. y extraída en dietil éter. Los
extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (MgSO_4) y
concentrados. La purificación por cromatografía usando 0-10% EtOAc/heptanos dio
ciclohexil-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil-metanol (6.15 g, 85%). ^1H NMR (300 MHz,
 CDCl_3): δ 7.6-7.7 (2 H, m), 7.15-7.40 (4 H, m), 3.8 (1 H, s), 2.30-2.40 (4 H, m), 1.6-
15 1.8 (3 H, m), 1.35-1.45 (2 H, m), 1.05-1.3 (5 H, m).

Paso 2. Una suspensión del compuesto antes mencionado (0.5 g), N-
bromosuccinimida (0.35 g) y AIBN (50 mg) en CCl_4 (50 mL) fue calentada a 120°C
durante 90 min. La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada y evaporada al vacío
para dar el compuesto del título (600 mg, 94%) como una espuma pegajosa. ^1H NMR
20 (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.64 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.37-7.31 (2H, m), 7.27-7.22
(1H, m), 4.63 (2H, m), 3.45 (1H, s), 2.52-2.41 (1H, m), 1.78-1.04 (10H, m).

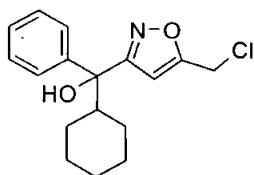
Producto intermedio 20

25 **(5-Clorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil-fenil-metanol, Enantiómeros 1
y 2**

Paso 1. Cloruro de ciclohexilmagnesio (14.08 mL, 2.0 M en éter) fue añadido en forma de gotas a una solución agitada de (5-clorometil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil-metanona (5.7 g) (H. Brachwitz, J. Prakt. Chem., 1969, 311, 661-70) en THF (120 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h, luego apagada con HCl 1M a -60 °C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con etil acetato y el extracto orgánico fue lavado con agua y salmuera, secado (MgSO₄), filtrado y evaporado al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10% etil acetato en isohexano) dio (5-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil-fenil-metanol como un aceite amarillo pálido (6.4 g, 82%) el cual se solidificó en reposo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.63-7.57 (2H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 4.64 (1H, s), 3.12 (2H, s), 2.38-2.25 (1H, m), 1.81-1.07 (10H, m).

Paso 2. El compuesto antes mencionado (1 g) fue separado en sus enantiómeros por HPLC quiral usando una columna AD-H (50 x 500 20 µM) eluyendo con 80% isohexano/20% 2-propanol; tasa de flujo 236 mL/min; temperatura 25 °C, detección 220 nm. Enantiómero 1: 99.4% ee (380 mg). Enantiómero 2: 97.3% ee (393 mg).

Producto intermedio 21

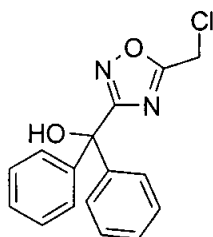


(5-Clorometil-isoxazol-3-il)-ciclohexil-fenil-metanol, Enantiómeros 1 y 2

A una solución de (5-(clorometil)isoxazol-3-il)(fenil)metanona (7 g, 31.58 mmol) (Med. Chem. Res 10 (9), 615-633 (2001)) a -78°C bajo nitrógeno fue añadido cloruro de ciclohexil magnesio 2 M en dietil éter (17.37 mL, 34.74 mmol) en forma de gotas durante 10 minutos. La reacción fue agitada durante 2 horas y luego HCl 1M (acuoso, 200 mL) añadido. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y luego diluida con dietil éter (200 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa reextraída con dietil éter (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados al vacío. La purificación del aceite crudo resultante fue llevada a cabo por cromatografía de columna en sílice eluyendo con etil acetato / isohexano (10/90) para producir (5-(clorometil)isoxazol-3-il)-ciclohexil-fenil-metanol como un sólido blanco hueso (5.60

g, 58.0 %). Los enantiómeros fueron separados por HPLC preparativa quiral del racemato. Enantiómero 1: (Método 9; 20 % etanol / 80 % isohexano ; Tr 6.41 min.): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.45 – 7.49 (2H, m), 7.31 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.20 (1H, tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 5.80 (1H, s), 4.89 (2H, s), 2.15 – 2.26 (1H, m), 1.51 – 1.78 (4H, m), 0.94 – 1.44 (6 H, m). Enantiómero 2: (Método 9; 20 % etanol / 80 % isohexano ; Tr 10.1 min.): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.43 – 7.52 (2H, m), 7.31 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, dt, $J = 14.5, 1.3$ Hz), 6.50 (1H, s), 5.80 (1H, s), 4.89 (2H, s), 2.14 – 2.25 (1H, m), 1.53 – 1.72 (4H, m), 0.96 – 1.33 (6H, m).

10 Producto intermedio 22



(5-Clorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-difenil-metanol

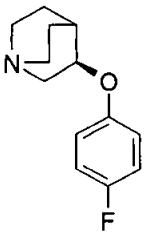
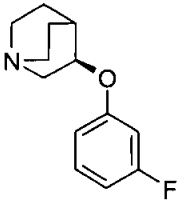
El compuesto del título fue obtenido a partir de etil éster del ácido amino-[N-hidroxiimino]-acético como sigue:

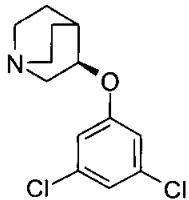
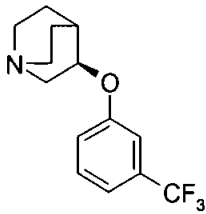
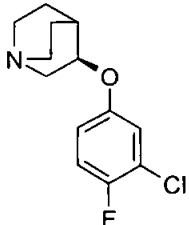
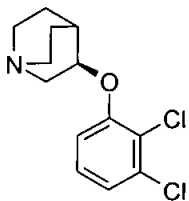
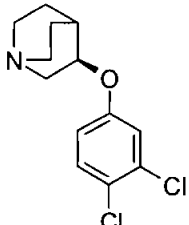
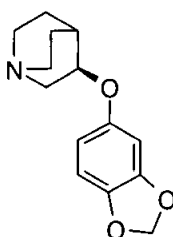
- 15 Paso 1. Diisopropilamina (21.6 mL) fue añadida en forma de gotas a una suspensión agitada de etil éster del ácido amino-[(Z)-hidroxiimino]-acético (15 g) en DCM seco (300 mL) enfriada hasta -10°C . Después de agitar durante 10 minutos una solución de cloroacetil cloruro (9.96 mL) en DCM seco (30 mL) fue añadida en forma de gotas durante 20 minutos a la mezcla enfriada. Después de agitar a
- 20 temperatura ambiente toda la noche, la reacción fue vertida en una mezcla de hielo/agua (1 L) para obtener dos capas. La filtración de la capa inferior dio un precipitado marrón el cual fue lavado con EtOAc (50 mL) y secado al vacío para dar etil éster del ácido amino-[N-[cloroacetato]imino]-acético (21.54 g, 91%) como un sólido color crema. LCMS (Método 7): Tr 2.41 min., m/z 209 $[\text{MH}]^+$.
- 25 Paso 2. Una suspensión espesa de etil éster del ácido amino-[N-[cloroacetato]imino]-acético (11.43 g) en tolueno (200 mL) se dejó refluir en un aparato Dean-Stark durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y secada con MgSO_4 . La filtración del residuo sólido y la evaporación del solvente al vacío dio etil éster del ácido 5-clorometil-

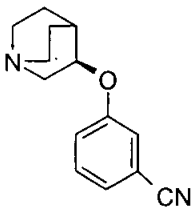
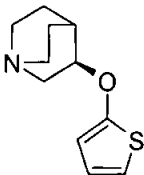
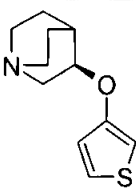
[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico como un aceite. LCMS (Método 7): Tr 2.97 min., m/z 190 [no MH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.17 (s, 2 H), 4.45 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H).

Paso 3. Bromuro de fenilmagnesio (solución 3 M en dietil éter, 13.44 mL) fue
5 añadido rápidamente en forma de gotas a una solución de etil éster del ácido 5-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (3.48 g) en THF anhidro (85 mL) a -78°C bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 45 min., luego fue se dejó calentar hasta -20°C luego reenfriada hasta -78°C y agitada durante unos 30 min. adicionales. La mezcla de reacción fue apagada con una solución helada de
10 HCl 1 M (40 mL), se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y extraída con EtOAc (2 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, NaHCO₃ y salmuera, secados (MgSO₄), filtrados y evaporados al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-15% EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título (2.96 g, 54%) como un sólido color
15 crema. LCMS (Método 7): Tr 3.64 min. (no [MH]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34-7.24 (m, 10 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H).

Los siguientes Productos intermedios fueron hechos a partir de 3-R-quinuclidinol por el Procedimiento B:

Número del Producto intermedio	Estructura	Método Tr MH ⁺
23		7 2.05 min 222
24		7 2.09 min 222

25		7 2.38 min 274
26		7 2.28 min 272
27		7 2.26 min 256
28		7 2.37 min 274
29		7 2.36 min 274
30		7 2.05 min 248

31		7 2.05 min 229
32		7 1.94 min 210
33		7 1.95 min 210

Procedimiento General A – Preparación de 3-R-benciloxiquinuclidina.

Paso 1. Una solución de borano-THF (1.0 M en THF, 24.8 mL) fue añadida en forma de gotas a una solución de R-3-quinuclidinol (3 g) en THF (20 mL) a 0°C. La
 5 mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, agitada durante 24 h, y evaporada al vacío. El residuo resultante fue diluido con cloroformo, lavado con agua, salmuera, secado (MgSO₄), filtrado y evaporado al vacío. El residuo resultante fue disuelto en éter y tratado con 0-50% DCM/aguarrás mineral (bp 40-60°C). El precipitado fino resultante fue recogido por filtración para proporcionar
 10 (R)-1-boranil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol (2.1 g, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.02-3.97 (1H, m), 3.19-3.12 (1H, m), 2.98-2.67 (6H, m), 2.11-2.01 (1H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.66-1.27 (3H, m).

Paso 2. Una solución del compuesto antes mencionado (360 mg) en DMF (5 mL) fue tratada con NaH (101 mg de dispersión 60% en aceite mineral), agitada durante
 15 5 min. y luego tratada con bencil bromuro (0.302 mL). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente, evaporada al vacío y purificada por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con aguarrás mineral 40-60°C/DCM [1:0 a 1:1]) para dar (R)-3-benciloxi-1-boranil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como un aceite claro (433 mg, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.24 (5H, m), 4.52 (1H, d, J

= 11.6), 4.44 (1H, d, J = 11.6), 3.74–3.67 (1H, m), 3.23–2.78 (7H, m), 2.26–2.20 (1H, m), 2.13–2.01 (1H, m), 1.87–1.76 (1H, m), 1.64–1.49 (1H, m).

Paso 3. Una solución del compuesto antes mencionado (433 mg) en acetona (5 mL) a 0°C fue tratada con 1.25 M HCl–MeOH (10.45 mL), agitada a 0°C durante 0.5 h, y luego agitada a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción fue evaporada al vacío y purificada por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0–50% DCM/metanol) para proporcionar el compuesto del título (399 mg, 69%) como un sólido blanco. LCMS (Método 7, Tr 0.35 min.). $MH^+ = 218$.

10 **Procedimiento General B** – Preparación de 3-(3-fluorofenoxi)-quinuclidina

Una solución de R-3-quinuclidinol (1.25 g), CuI (93.1 mg), 1,10-fenantrolina (176 mg), CS_2CO_3 (3.19 g) y 3-fluoro-yodo-benceno (1.11 g) en tolueno (2.5 mL) fue calentada a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato y filtrada a través de Celita. El material insoluble fue lavado varias veces con etil acetato. El filtrado fue lavado con agua, secado ($MgSO_4$), filtrado y evaporado al vacío. La purificación por SCX y cromatografía en gel de sílice (mezclas de DCM–[2M NH_3 –metanol]) dio (R)-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (490 mg, 45 %) como un aceite marrón. LCMS (Método 7, Tr 2.09 min.). $MH^+ = 222$.

20 **Procedimiento General C1** – Preparación de (RS)-(3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano a partir de 3-cloroquinuclidina hidrocloreuro

Bencil mercaptano (3.87 mL) fue disuelto en DMF (20 mL) y tratado cuidadosamente con NaH (2.64 g de dispersión 60% en aceite mineral). Después de 20 min., la mezcla de reacción fue tratada con 3-cloroquinuclidina hidrocloreuro (5 g) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada al vacío. La purificación por SCX y cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 2–5% [2M NH_3 en metanol]: DCM) dio (RS)-(3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (3.3 g, 52%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33–7.20 (5 H, m), 3.69 (2 H, s), 3.18 (1 H, ddd, J = 13.86, 9.60, 2.37 Hz), 2.96–2.66 (5 H, m), 2.55 (1 H, ddd, J = 13.87, 6.00, 2.20 Hz), 2.09–1.95 (1 H, m), 1.85–1.78 (2 H, m), 1.52–1.30 (2 H, m).

Procedimiento General C2 – Preparación de (R)-(3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster

Bencil mercaptano (0.34 mL) fue añadido lentamente a una suspensión de NaH (234 mg de dispersión 60% en aceite mineral) en DMF (1 mL) a 0°C. Después de 10 min., la mezcla de reacción fue tratada con ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster (0.5 g) (J. Med. Chem., 1992, 35, 2392-2406) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción fue diluida con solución de NaHCO₃ y extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. La purificación por SCX dio (R)-3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (37 mg, 6.5%) como un aceite incoloro.

Procedimiento General D – Preparación de 3-benzamidoquinuclidina

Una solución de 3-R-amino-quinuclidina dihidrocloruro (550 mg) en THF (10 mL) y DMF (5 mL) fue tratada con DIPEA (1.41 mL) y benzoil cloruro (0.321 mL) y agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada al vacío y purificada por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10% metanol/DCM) para dar (R)-N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-benzamida (375 mg, 87%) como un sólido blanco. LCMS (Método 7, Tr 0.32 min.). MH⁺ = 231

Procedimiento General E – Preparación de (3-fenetil)quinuclidina

Paso 1. Una solución de hidrocloreuro de 3-quinuclidinona (16 g) fue tratada con solución de NaHCO₃ saturada acuosa. La mezcla de reacción fue extraída dos veces con éter y dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄), filtrados y evaporados al vacío para dar la base libre como un sólido blanco. Este fue disuelto en éter (20 mL) y añadido lentamente a 0°C a una solución de fenetilmagnesio bromuro (1.0 M en THF, 100 mL) en éter (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h, enfriada hasta 0°C y apagada cuidadosamente mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, evaporada al vacío y extraída con CHCl₃/2-propanol (10:1). Los extractos orgánicos fueron evaporados al vacío para

dar un residuo crudo. La purificación por SCX dio 3-fenetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol (5.5 g, 24%) como un sólido blanco.

Paso 2. Una solución del compuesto antes mencionado (1 g) fue tratada con SOCl_2 (5 mL) provocando que se disuelva y el gas sea evolucionado. La mezcla de reacción fue evaporada al vacío y triturada con éter para dar una mezcla de 3-[2-fenil-et-(E)-ilideno]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, 3-[2-fenil-et-(Z)-ilideno]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y 3-fenetil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-eno (1 g, 93%) como un sólido blanco.

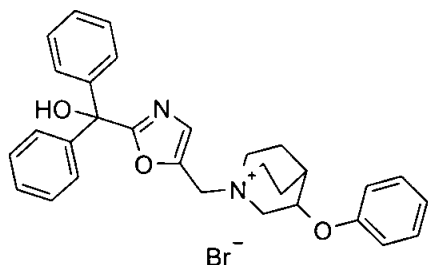
Paso 3. Una solución de la mezcla antes mencionada (1 g) y Pd-C (10%, 0.3 g) en etanol (15 mL) fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción fue filtrada y purificada por SCX y cromatografía de columna (eluyendo con 2-6% [2 M NH_3 en metanol]-DCM) para dar el compuesto del título (0.44 g, 51%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.25 (2 H, m), 7.22-7.16 (3 H, m), 3.14-3.04 (1 H, m), 2.88-2.76 (4 H, m), 2.59 (2 H, apt, $J = 7.83$ Hz), 2.39 (1 H, ddd, $J = 13.42, 6.00, 2.25$ Hz), 1.76-1.33 (8 H, m).

Procedimiento General F – Formación de sales de amonio cuaternarias a partir de quinuclidinas y alquil haluros

Una solución equimolar de una quinuclidina (0.1 mmol) y agente alquilante (0.1 mmol) fue calentada a 50°C en MeCN (0.8 mL) toda la noche. Si el producto resultante se precipitó, este fue recogido por filtración, lavado con etil acetato y éter y secado al vacío; o si este no se precipitó, la mezcla de reacción fue evaporada y el producto aislado por cromatografía en gel de sílice y/o HPLC.

Ejemplo 1

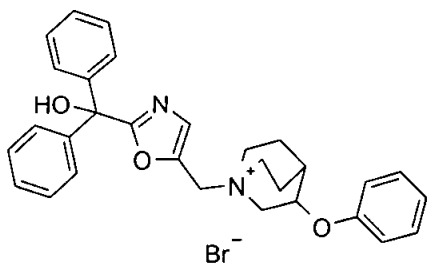
1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano bromuro, enantiómero 1



A una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-difeníl-metanol (0.119 g, 0.344 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y cloroformo (1 mL) fue añadida 3-fenoxi quinuclidina enantiómero 1 (0.014 g, 0.069 mmol). Después de calentar a 50 °C durante 48 h la mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y el solvente evaporado. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando 0-15% MeOH/DCM para dar el compuesto del título (13 mg, 34%). LCMS (Método 1): Tr 7.72 min., m/z 467 [M-Br]⁺. ¹H NMR, 400 MHz, CD₃OD: δ 7.50 (1H, s), 7.25-7.38 (12H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 4.85-4.93 (1H, m), 4.63-4.72 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.35-3.58 (5H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m).

Ejemplo 2

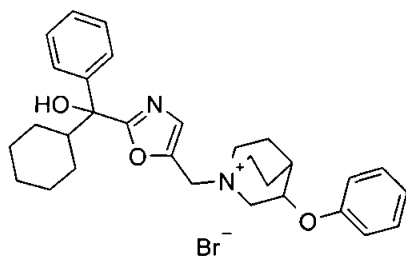
1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro, enantiómero 2



Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-difeníl-metanol (0.102 g, 0.295 mmol) y 3-fenoxi quinuclidina enantiómero 2 (0.012 g, 0.059 mmol) fue reaccionada de una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título (11 mg, 34%). LCMS (Método 1): Tr 7.68 min., m/z 467 [M-Br]⁺. ¹H NMR, (400 MHz, CD₃OD): δ 7.50 (1H, s), 7.25-7.38 (12H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 4.85-4.93 (1H, m), 4.61-4.72 (2H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 3.38-3.58 (5H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m).

Ejemplo 3

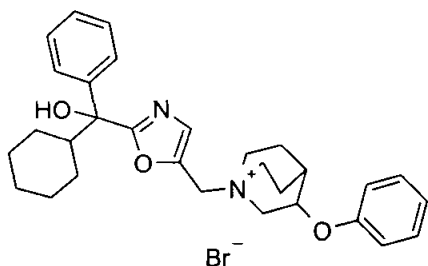
1-[2-[(RS)-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)]-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano bromuro, enantiómero 1



- 5 Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol racemato (0.021 g, 0.060 mmol) y 3-fenoxi quinuclidina enantiómero 1 (0.010 g, 0.050 mmol) fue reaccionada de una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título (9 mg, 32%). LCMS (Método 1): Tr 8.62 min., m/z 473 [M-Br]⁺. ¹H NMR, (400 MHz, CD₃OD): δ 7.50–7.55 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.21–7.35 (5H, m),
10 6.99–7.05 (1H, m), 6.90–6.96 (2H, m), 4.80–4.95 (1H, m), 4.60–4.68 (2H, m), 3.83–3.93 (1H, m), 3.38–3.57 (5H, m), 2.50–2.55 (1H, m), 2.26–2.45 (2H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 1.87–2.05 (2H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.50–1.59 (1H, m), 1.05–1.40 (6H, m).

15 **Ejemplo 4**

1-[2-[(RS)-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)]-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano bromuro, enantiómero 2

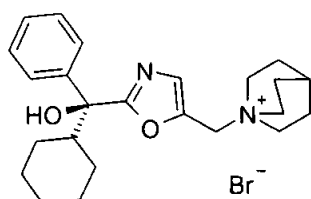


Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol racemato (0.021 g, 0.060 mmol) y 3-fenoxi quinuclidina enantiómero 2 (0.010 g, 0.050 mmol) fue reaccionada de una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título (11 mg, 33%). LCMS (Método 1): Tr 8.57 min., m/z 473 [M-Br]⁺. ¹H NMR, (400 MHz, CD₃OD): δ 7.50–7.55 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.21–7.36 (5H, m), 6.99–7.04 (1H, m), 6.90–6.96 (2H, m), 4.80–4.95 (1H, m), 4.59–4.68 (2H, m), 3.83–3.93 (1H, m), 3.38–3.57 (5H, m), 2.50–2.55 (1H, m), 2.26–2.43 (2H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 1.87–2.05 (2H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.50–1.59 (1H, m), 1.05–1.40 (6H, m).

10

Ejemplo 5

**1-[2-((S)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-
biciclo[2.2.2]octano bromuro**

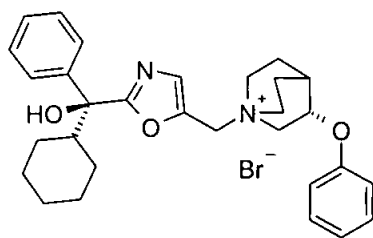


15

Un frasco de reacción de un microondas fue cargado con [2-((S)-ciclohexil-hidroxi-
fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-trimetil-amonio bromuro (20 mg, 0.049 mmol),
quinuclidina (55 mg, 0.490 mmol), acetonitrilo (0.9 mL) y cloroformo (0.6 mL). El
frasco fue sellado e irradiado bajo calentamiento con microondas a 180 °C durante
30 min. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. LCMS (Método
2): Tr 2.29 min., m/z 381 [M⁺].

Ejemplo 6

25 **(S)-1-[2-((S)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano bromuro**



Método A:

Un frasco de reacción de un microondas fue cargado con [2-((S)-ciclohexil-hidroxi-
5 fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-trimetil-amonio bromuro (20 mg, 0.049 mmol), (S)-3-
fenoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (99 mg, 0.490 mmol), acetonitrilo (0.9 mL) y
cloroformo (0.6 mL). El frasco fue sellado e irradiado bajo calentamiento con
microondas a 180 °C durante 30 min. La reacción se dejó enfriar hasta la
temperatura ambiente. LCMS (Método 2): Tr 2.64 min., m/z 473 [M⁺]. ¹H NMR (400
10 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.25–7.14
(m, 3 H), 6.99 (t, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.40–4.31 (m, 1 H), 3.83 (s, 2
H), 3.60 (t, 2 H), 3.48 (d, 2 H), 3.16 (d, 2 H), 2.38 (s, 1 H), 2.27 (s, 2 H), 2.25–2.13
(m, 1 H), 1.91 (d, 3 H), 1.88–1.66 (m, 3 H), 1.26 (d, 3 H), 1.13–1.04 (m, 2 H).

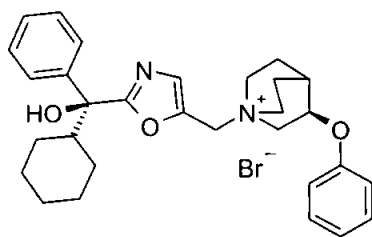
15

Método B:

Un frasco de reacción fue cargado con [2-((S)-ciclohexil-hidroxi-phenil-metil)-oxazol-
5-ilmetil]-trimetil-amonio bromuro (20 mg, 0.049 mmol), (S)-3-fenoxi-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano (99 mg, 0.490 mmol), acetonitrilo (0.9 mL) y cloroformo (0.6 mL)
20 y calentada a 50 °C durante 48 h. Los contenidos de la reacción se dejaron enfriar
hasta la temperatura ambiente. LCMS (Método 2): Tr 2.64 min., m/z 473 [M⁺].

Ejemplo 7

**(R)-1-[2-((S)-Ciclohexil-hidroxi-phenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-
25 azonia-biciclo[2.2.2]octano bromuro**



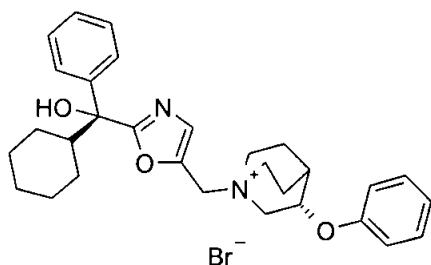
El compuesto del título (40.2 mg, 51%) fue hecho a partir de R-fenoxiquinuclidinol y (S)-(5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol [preparado a partir del Producto intermedio 11 mediante el procedimiento descrito para la síntesis del

5 Producto intermedio 14] de acuerdo con el Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: MS (Método 6): Tr 8.17 min., m/z 473 [M⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.53–7.49 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.34–7.28 (m, 4 H), 7.27–7.21 (m, 1 H), 7.03–6.98 (m, 1 H), 6.95–6.91 (m, 2 H), 4.90 (d, 1 H), 4.69–4.58 (m, 2 H), 3.90 (ddd, 1 H), 3.57–3.41 (m, 5 H), 2.54–2.50 (m, 1 H), 2.42–2.27 (m, 2 H), 2.18–2.07

10 (m, 1 H), 2.07–1.87 (m, 2 H), 1.79–1.59 (m, 3 H), 1.53 (d, 1 H), 1.40–1.02 (m, 7 H).

Ejemplo 8

(S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



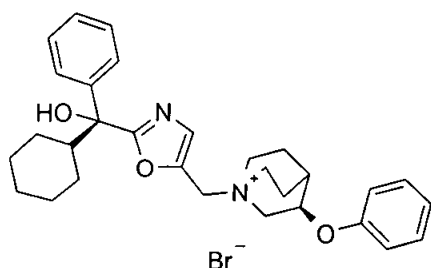
15

El compuesto del título (28 mg, 36%) fue preparado de acuerdo con el Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, 8.10 min.). M⁺ = 473. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.53–7.49 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.34–7.28 (m, 4 H), 7.27–7.21 (m, 1 H), 7.03–6.98 (m, 1 H), 6.95–6.91 (m, 2 H),

20 4.89 (s, 1 H), 4.69–4.57 (m, 2 H), 3.88 (ddd, 1 H), 3.56–3.46 (m, 2 H), 3.47–3.38 (m, 4 H), 2.55–2.51 (m, 1 H), 2.43–2.26 (m, 2 H), 2.18–2.07 (m, 1 H), 2.07–1.87 (m, 2 H), 1.80–1.60 (m, 3 H), 1.54 (d, 1 H), 1.40–1.05 (m, 6 H).

Ejemplo 9

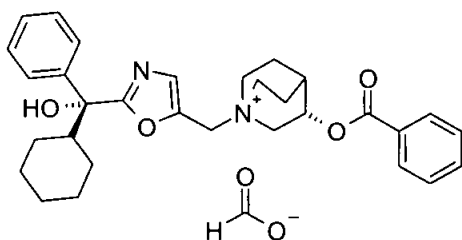
(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



El compuesto del título (62 mg, 75%) fue preparado de acuerdo con el
 5 Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.02 min.). $M^+ = 473$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53–7.49 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.34–7.28 (m, 4 H), 7.27–7.21 (m, 1 H), 7.03–6.98 (m, 1 H), 6.95–6.91 (m, 2 H), 4.89 (s, 1 H), 4.69–4.57 (m, 2 H), 3.88 (ddd, 1 H), 3.56–3.46 (m, 2 H), 3.47–3.38 (m, 4 H), 2.55–2.51 (m, 1 H), 2.43–2.26 (m, 2 H), 2.18–2.07 (m, 1 H), 2.07–
 10 1.87 (m, 2 H), 1.80–1.60 (m, 3 H), 1.54 (d, 1 H), 1.40–1.05 (m, 6 H).

Ejemplo 10

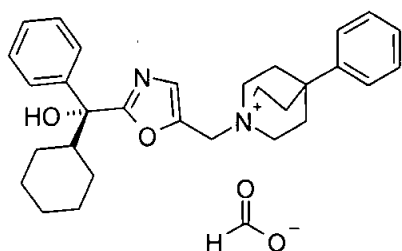
(S)-3-benzoiloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



El compuesto del título fue preparado a partir de ácido benzoico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster (*Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 295) y el Producto intermedio
 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del
 20 título: LCMS (Método 1, Tr 8.56 min.). $M^+ = 501$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1 H), 7.98–7.93 (m, 2 H), 7.63–7.53 (m, 3 H), 7.50–7.40 (m, 3 H), 7.23 (d, 2 H), 7.13 (t, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.07–4.90 (m, 2 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.90–3.77 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.44 (d, 1 H), 3.37 (d, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.03 (s, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 1.70–1.53 (m, 3 H), 1.35–1.22 (m, 3 H), 1.12 (d, 3 H).

Ejemplo 11

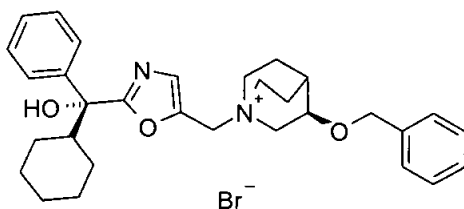
1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-4-fenil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir de 4-fenil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 1, Tr 8.34 min.). $M^+ = 457$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.34 (t, 2 H), 7.32–7.24 (m, 3), 7.23–7.15 (m, 3 H), 4.99 (d, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 3.66 (s, 8 H), 2.13 (t, 6 H),
10 1.76–1.61 (m, 3 H), 1.29 (d, 4 H), 1.17–1.06 (m, 3 H).

Ejemplo 12

(R)-3-(Benciloxi)-1-[2-(R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



15

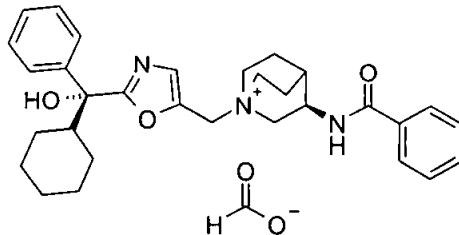
Paso 1. (R)-3-(benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de bencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A.

- Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes
20 mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 1, Tr 8.66 min.). $M^+ = 487$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58–7.53 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.39–7.27 (m, 3 H), 7.25 (d, 4 H), 7.16 (t, 1 H), 5.16–4.95 (m, 2 H), 4.50–4.40 (m, 2 H), 4.34 (s, 1 H), 4.28–4.20 (m, 1 H), 4.09–3.89 (m, 2 H), 3.84–3.73 (m, 2 H), 3.21–3.10 (m, 2 H),

2.32 (d, 2 H), 2.17–2.08 (m, 1 H), 2.03–1.94 (m, 1 H), 1.86 (d, 3 H), 1.69 (d, 2 H), 1.36–1.17 (m, 4 H), 1.20–1.03 (m, 3 H).

Ejemplo 13

5 (R)-3-benzoilamino-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

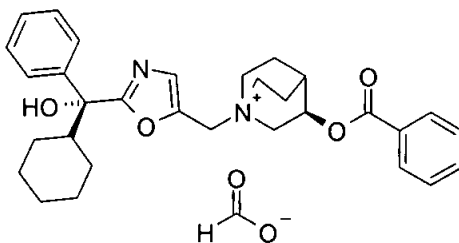


Paso 1. (R)-N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-benzamida fue preparada a partir de benzoil cloruro y 3-R-aminoquinuclidina dihidrocloruro mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento D.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 1, Tr 7.77 min.). $M^+ = 500$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.60 (d, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.99–7.94 (m, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.43–7.36 (m, 1 H), 7.32 (t, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.27–7.19 (m, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 4.63–4.35 (m, 3 H), 4.30 (d, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 3.42 (t, 1 H), 3.15 (s, 4 H), 2.33 (d, 2 H), 2.32–2.20 (m, 1 H), 1.98–1.84 (m, 2 H), 1.68 (s, 2 H), 1.55 (s, 2 H), 1.23 (s, 4 H), 1.16–0.98 (m, 3 H).

20 Ejemplo 14

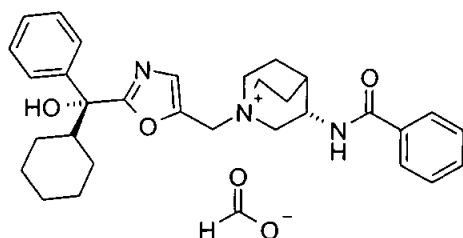
(R)-3-benzoiloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



El compuesto del título fue preparado a partir de ácido benzoico (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster (*Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 295) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 1, Tr 8.39 min.). $M^+ = 501$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.63–7.53 (m, 3 H), 7.48–7.41 (m, 3 H), 7.27 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.36 (s, 5 H), 4.16–4.06 (m, 1 H), 3.74 (s, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 3.41 (d, 1 H), 3.33 (d, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 2.28 (s, 1 H), 2.13 (s, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 1.92 (d, 3 H), 1.31–1.20 (m, 2 H), 1.07 (d, 3 H).

10 Ejemplo 15

(S)-3-Benzoilamino-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

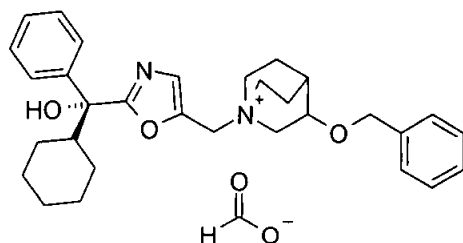


Paso 1. (S)-N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-benzamida fue preparada a partir de benzoil cloruro y 3-S-aminoquinuclidina dihidrocloruro mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento D.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 1, Tr 7.75 min.). $M^+ = 500$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.77 (d, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 7.54–7.36 (m, 5 H), 7.30 (d, 3 H), 7.25–7.18 (m, 1 H), 4.56 (d, 4 H), 4.41 (s, 1 H), 3.47–3.36 (m, 2 H), 3.20 (t, 2 H), 3.13 (s, 1 H), 2.49–2.24 (m, 4 H), 2.08–1.92 (m, 1 H), 1.81–1.56 (m, 4 H), 1.58 (d, 1 H), 1.35–1.23 (m, 3 H), 1.13 (d, 3 H).

25 Ejemplo 16

3-benciloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

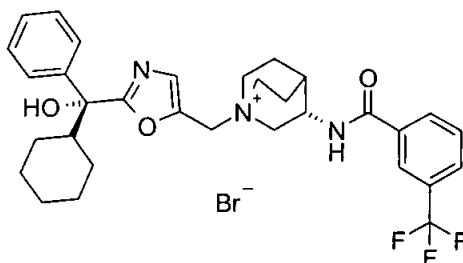


Paso 1. (RS)-3-(benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de bencil bromuro y 3-RS-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. (S)-3-(benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano enantioméricamente
 5 puro fue obtenido mediante separación de la mezcla antes mencionada de enantiómeros por medio de HPLC quiral Método 5 (eluente: 99.9% etanol, 0.1% DEA). Tiempo de retención para (S)-3-(benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (el primero enantiómero de elución) es 12.18 min.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes
 10 mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.47 min.). $M^+ = 487$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1 H), 7.55–7.50 (m, 2 H), 7.34–7.25 (m, 4 H), 7.25–7.16 (m, 4 H), 7.13 (t, 1 H), 4.85–4.63 (m, 2 H), 4.43–4.33 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.12 (q, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 2.24 (s, 2 H), 2.16–2.04
 15 (m, 1 H), 1.86 (s, 2 H), 1.67 (d, 1 H), 1.47 (d, 1 H), 1.31–1.03 (m, 6 H).

Ejemplo 17

(S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



Paso 1. N-(S)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-3-trifluorometil-benzamida fue preparada a partir de 3-trifluorometil-benzoil cloruro y 3-S-aminoquinuclidina dihidrocloruro mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento D. Datos para

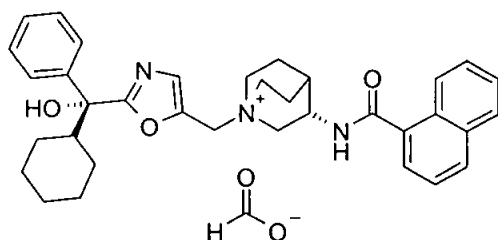
N-(S)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-3-trifluorometil-benzamida: LCMS (Método 7, Tr 1.94 min.). $MH^+ = 299$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.27 min.). $M^+ = 568$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17–8.08 (m, 2 H), 7.85 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.51 (d, 3 H), 7.46 (s, 1 H), 7.28 (t, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.42 (s, 1 H), 3.95 (ddd, 1 H), 3.53–3.28 (m, 5 H), 2.40–2.33 (m, 2 H), 2.28 (d, 1 H), 2.10 (dd, 2 H), 1.96 (t, 1 H), 1.73–1.46 (m, 5 H), 1.35–0.98 (m, 6 H).

10

Ejemplo 18

(S)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-[(naftaleno-1-carbonil)-amino]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

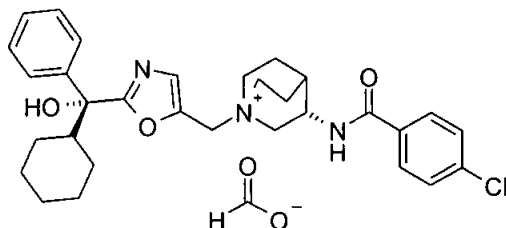


15 Paso 1. N-(S)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-1-naftil-benzamida fue preparada a partir de 1-naftoil cloruro y 3-S-aminoquinuclidina dihidrocloruro mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento D. Datos para N-(S)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-1-naftil-benzamida: LCMS (Método 7, Tr 1.89 min.). $MH^+ = 281$.

20 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.12 min.). $M^+ = 550$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1 H), 8.20–8.16 (m, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.96–7.92 (m, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.60–7.49 (m, 6 H), 7.48 (s, 1 H), 7.32 (t, 2 H),
25 7.22 (t, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.08–3.97 (m, 1 H), 3.50–3.42 (m, 4 H), 3.37–3.33 (m, 1 H), 2.46–2.37 (m, 2 H), 2.26 (s, 1 H), 2.19–2.11 (m, 2 H), 2.04–1.95 (m, 1 H), 1.79–1.51 (m, 3 H), 1.40–1.21 (m, 4 H), 1.20–1.05 (m, 3 H).

Ejemplo 19

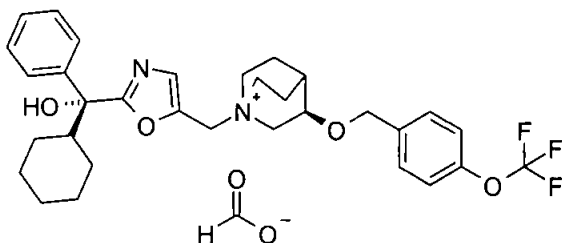
(S)-3-(4-cloro-benzoilamino)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



- 5 Paso 1. N-(S)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-clorometil-benzamida fue preparada a partir de 4-clorobenzoil cloruro y 3-S-aminoquinuclidina dihidrocloruro mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento D. Datos para N-(S)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-clorometil-benzamida: LCMS (Método 7, Tr 1.91 min.). MH^+ = 265.
- 10 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.91 min.). M^+ = 534. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 2 H), 7.86–7.82 (m, 2 H), 7.55–7.50 (m, 2 H), 7.49 (dd, 3 H), 7.34–7.29 (m, 2 H), 7.24–7.19 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.42 (s,
- 15 1 H), 3.95 (ddd, 1 H), 3.53–3.38 (m, 4 H), 3.36–3.31 (m, 1 H), 2.44–2.34 (m, 2 H), 2.28 (s, 1 H), 2.15–2.08 (m, 2 H), 2.03–1.93 (m, 1 H), 1.77–1.50 (m, 4 H), 1.40–1.21 (m, 3 H), 1.23–1.03 (m, 4 H).

Ejemplo 20

- 20 **(R)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato**

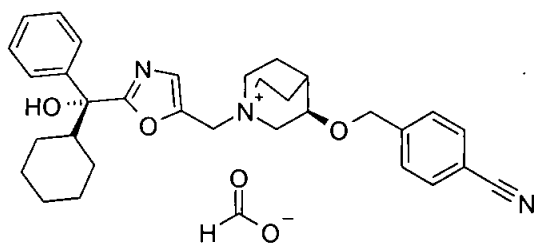


Paso 1. (R)-3-(4-Trifluorometoxi-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 4-trifluorometoxibencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.34 min.). $MH^+ = 302$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, 9.10 min.). M^+ = ningún ion detectado. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.28–7.11 (m, 6 H), 5.14 (s, 4 H), 4.91–4.56 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.56–3.37 (m, 3 H), 3.18–3.04 (m, 2 H), 2.26 (s, 2 H), 2.21–1.93 (m, 1 H), 1.87 (s, 2 H), 1.31–1.14 (m, 3 H), 1.16–1.03 (m, 3 H).

15 Ejemplo 21

(R)-3-(4-ciano-benciloxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



Paso 1. (R)-3-(4-cianobenciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 4-cianobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(4-ciano-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.35 min.). $MH^+ = 243$.

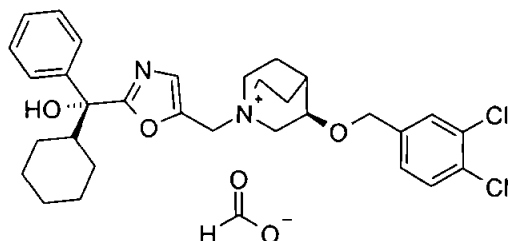
Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.97 min.). $M^+ = 512$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (s, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 7.38 (d, 3 H), 7.27 (d, 1 H), 7.27–7.13 (m, 3 H), 4.96–4.55 (m, 2 H), 4.61–4.45 (m, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 4.03 (d, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 3.62 (s, 1 H), 3.48 (t, 1 H), 3.38 (s, 1 H),

108

3.25–3.08 (m, 2 H), 2.28 (s, 2 H), 2.10 (d, 1 H), 1.88 (s, 2 H), 1.77 (s, 2 H), 1.25 (d, 3 H), 1.20–1.03 (m, 2 H).

Ejemplo 22

- 5 (R)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



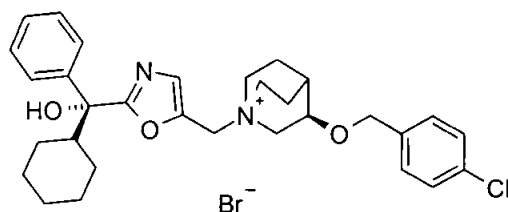
- Paso 1. (R)-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 3,4-diclorobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 2.25 min.). $MH^+ = 286$.

- Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.11 min.). $M^+ = 555$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (s, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.42–7.34 (m, 3 H), 7.24 (d, 2 H), 7.17 (t, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.45–4.30 (m, 2 H), 4.15 (s, 5 H), 3.92 (s, 2 H), 3.55 (s, 1 H), 3.41 (d, 2 H), 3.17–3.02 (m, 2 H), 2.25 (d, 2 H), 2.09–1.95 (m, 1 H), 1.86 (s, 1 H), 1.74 (s, 2 H), 1.25 (d, 3 H), 1.20–0.99 (m, 3 H).

20

Ejemplo 23

(R)-3-(4-Cloro-benciloxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

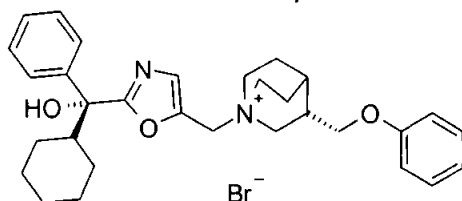


Paso 1. (R)-3-(4-cloro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 4-clorobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(4-cloro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, 0.37 min.). $MH^+ = 252$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.73 min.). $M^+ = 521$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58–7.53 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.34–7.28 (m, 2 H), 7.30–7.22 (m, 2 H), 7.21–7.14 (m, 3 H), 5.17–4.97 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.37–4.23 (m, 2 H), 4.08–3.95 (m, 2 H), 3.81–3.66 (m, 2 H), 3.27–3.15 (m, 2 H), 2.32 (d, 2 H), 2.18–2.08 (m, 1 H), 2.06–1.80 (m, 3 H), 1.72–1.61 (m, 3 H), 1.37–1.21 (m, 4 H), 1.22–1.03 (m, 3 H).

15 Ejemplo 24

(S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



Método 1. Paso 1. Una solución de (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-metanol (Heterociclos **1987**, 25(1), 251–8) (982 mg), yodobenceno (0.78 mL), yoduro de cobre (133 mg), 1,10-fenantrolina (251 mg) y Cs_2CO_3 (4.53 g) en tolueno (1.75 mL) fue calentada a 110°C durante 2 días. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente, filtrada a través de Celita, y el residuo fue lavado con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron evaporadas al vacío, redissueltas en DCM y lavadas con agua y solución de sulfato de cobre, secadas ($MgSO_4$), filtradas y

evaporadas al vacío. La purificación por SCX dio el compuesto deseado (509 mg, 34%) como un sólido blanco hueso. Una porción de este compuesto (0.2 g) fue separado en sus enantiómeros mediante el uso de HPLC Método 3, para dar el Enantiómero 1 configuración (S) (Tiempo de retención = 14.16 min.) (58.4 mg) y el

5 Enantiómero 2 configuración (R) (Tiempo de retención = 15.86 min.) (56.8 mg), ambos como aceites incoloros. Datos para 3R-fenoximetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, 0.35 min.). $MH^+ = 218$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado (Enantiómero 1) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del

10 Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, 8.40 min.). $M^+ = 487.33$. ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.54–7.49 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.34–7.19 (m, 5 H), 6.98–6.87 (m, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 4.05–3.99 (m, 2 H), 3.69 (t, 1 H), 3.47 (d, 4 H), 3.41 (s, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 2.72–2.62 (m, 1 H), 2.45–2.37 (m, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.19 (s, 1 H), 2.07 (t, 2 H), 1.98–1.88 (m, 1 H), 1.78–1.52

15 (m, 4 H), 1.33–1.04 (m, 6 H).

Método 2. El compuesto del título puede también ser preparado mediante el siguiente método.

Paso 1. Una suspensión de hidruro de sodio (380 mg, dispersión 60% en aceite mineral) en DMF (5 mL) fue tratada cuidadosamente con fenol (0.9 g). Después de

20 10 min., la reacción fue tratada con ácido metanosulfónico (S)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (L)-tartrato (0.5 g) (Y. Guminski y otros, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1999, 31, 399) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada, y diluida con agua y etil acetato. La

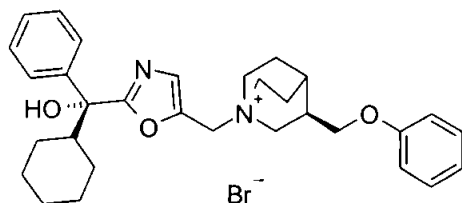
25 fase orgánica fue separada y lavada con NaOH 1M y salmuera, secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada al vacío. La purificación por SCX y cromatografía en gel de sílice dio 3S-fenoximetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (0.19 g, 65%).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento

30 General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.40 min.). $M^+ = 487$.

Ejemplo 25

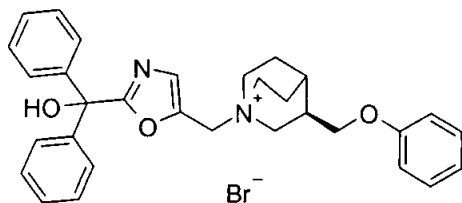
(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 24 (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, 8.42 min.). $M^+ = 487$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56–7.52 (m, 2 H), 7.50–7.45 (m, 1 H), 7.33–7.19 (m, 5 H), 6.98–6.90 (m, 3 H), 4.72–4.51 (m, 2 H), 4.10–3.99 (m, 2 H),
 10 3.70 (ddd, 1 H), 3.53–3.38 (m, 5 H), 3.21 (ddd, 1 H), 2.73–2.63 (m, 1 H), 2.42 (t, 1 H), 2.28 (d, 1 H), 2.11–2.04 (m, 2 H), 1.99–1.89 (m, 1 H), 1.79–1.60 (m, 3 H), 1.56 (d, 1 H), 1.42–1.28 (m, 4 H), 1.29–1.05 (m, 3 H).

Ejemplo 26

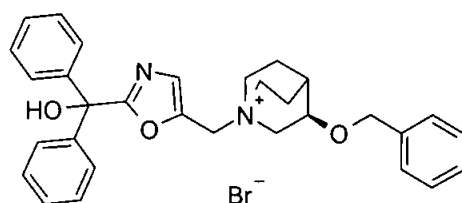
- 15 **(R)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**



- El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 24 (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento
 20 General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.81 min.). $M^+ = 481$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.51 (s, 1 H), 7.37–7.25 (m, 12 H), 6.97–6.89 (m, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 4.08–3.98 (m, 2 H), 3.68 (ddd, 1 H), 3.51–3.36 (m, 5 H), 3.20 (ddd, 1 H), 2.66 (q, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.21–2.14 (m, 1 H), 2.13–2.03 (m, 2 H), 1.97–1.87 (m, 1 H).

Ejemplo 27

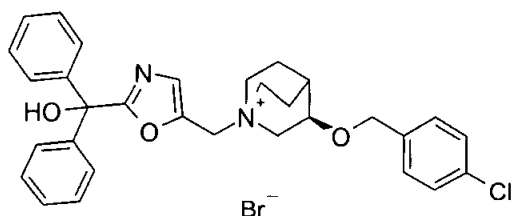
(R)-3-Benciloxi-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.61 min.). $M^+ = 481$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (s, 1 H), 7.38–7.29 (m, 7 H), 7.31–7.25 (m, 3 H), 7.26–7.19 (m, 5 H), 5.74 (s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.48–4.38 (m, 2 H), 4.19–4.11 (m, 10 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.88–3.77 (m, 1 H), 3.74–3.64 (m, 2 H), 3.15–3.05 (m, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.16–2.05 (m, 1 H), 1.97–1.88 (m, 1 H), 1.83 (d, 2 H).

Ejemplo 28

(R)-3-(4-Cloro-benciloxi-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
15 azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

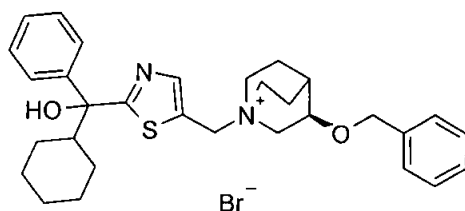


- El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 23 y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.11 min.). $M^+ = 515$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (s, 1 H), 7.46–7.42 (m, 2 H), 7.39–7.35 (m, 6 H), 7.34–7.24 (m, 6 H), 7.13 (s, 1 H), 4.72–4.61 (m, 2 H), 4.57–4.43 (m, 2 H), 4.01–3.95 (m, 1 H), 3.70–3.61 (m, 1 H), 3.47–3.31 (m, 2 H), 3.31–3.20 (m, 3 H), 2.42 (s, 1 H), 2.08–1.92 (m, 2 H), 1.78 (s, 2 H).

AAA

Ejemplo 29

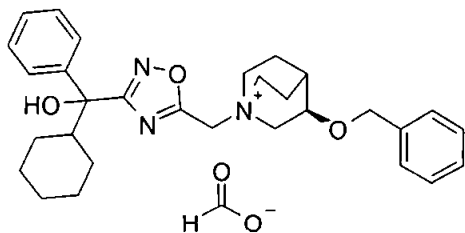
(R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-tiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 19 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.62 min.). $M^+ = 503$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.92 (d, 1 H), 7.70–7.65 (m, 2 H), 7.36–7.25 (m, 7 H), 7.20 (t, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.74–4.64 (m, 2 H), 4.56–4.42 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H),
- 10 3.68–3.56 (m, 1 H), 3.44–3.33 (m, 3 H), 2.38 (s, 2 H), 2.04 (s, 2 H), 1.98–1.88 (m, 1 H), 1.84–1.70 (m, 3 H), 1.68–1.52 (m, 4 H), 1.35–1.18 (m, 3 H), 1.21–1.04 (m, 3 H).

Ejemplo 30

- 15 **(R)-3-benciloxi-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato**

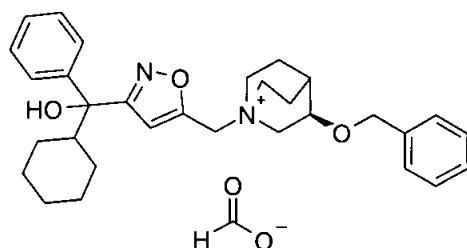


- El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 20, Enantiómero 2 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.56 min.). $M^+ = 488$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1 H), 7.42–7.38 (m, 2 H), 7.37–7.30 (m, 2 H), 7.32–7.27 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25–7.13 (m, 2 H), 5.18 (d, 1 H), 4.76 (d, 1 H), 4.57–4.43 (m, 2 H), 4.15–4.05 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.90 (s, 5 H), 3.82 (d,
- 20

4 H), 3.39 (t, 2 H), 2.36 (s, 1 H), 2.23 (d, 2 H), 1.90 (s, 2 H), 1.27 (d, 3 H), 1.22–1.06 (m, 3 H).

Ejemplo 31

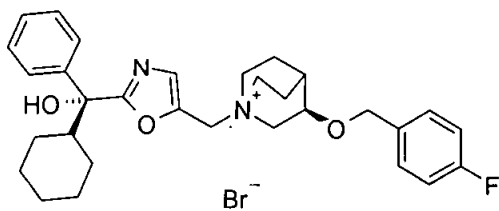
(R)-3-benciloxi-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 21, Enantiómero 2 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.69 min.). M^+ = 487. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (s, 1 H), 7.58–7.51 (m, 2 H), 7.38–7.35 (t, 1H), 7.32–7.23 (m, 5H), 7.20 (t, 1 H), 7.38–7.35 (t, 1H), 7–7.11 (s, 1 H), 5.04–4.85 (m, 2 H), 4.54–4.46 (m, 2 H), 4.22–4.10 (m, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 3.73 (t, 1 H), 3.52 (s, 1 H), 3.39–3.28 (m, 1 H), 3.26 (d, 1 H), 2.43 (d, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.98 (s, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.73 (s, 1 H), 1.32–1.22 (m, 3 H), 1.20–1.05 (m, 3 H).

Ejemplo 32

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



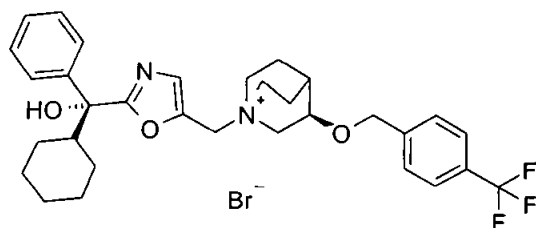
Paso 1. (R)-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 4-fluorobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento

descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.36 min.). $MH^+ = 236$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.36 min.). $M^+ = 505$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.28–7.16 (m, 4 H), 7.03 (t, 2 H), 5.16–4.98 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.28 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 3.81–3.69 (m, 2 H), 3.18 (d, 2 H), 2.34 (s, 2 H), 2.29 (s, 1 H), 2.13 (s, 1 H), 2.05–1.94 (m, 1 H), 1.94–1.79 (m, 3 H), 1.34–1.17 (m, 4 H), 1.22–1.01 (m, 3 H).

Ejemplo 33

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



15

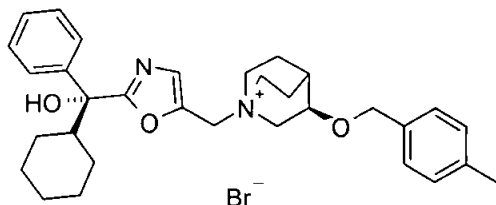
Paso 1. (R)-3-(4-trifluorometil-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 4-fluorobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(4-trifluorometil-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.36 min.). $MH^+ = 286$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.96 min.). $M^+ = 555$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62–7.54 (m, 4 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.29–7.22 (m, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 5.17–5.00 (m, 2 H), 4.56–4.47 (m, 2 H), 4.37–4.27 (m, 2 H), 4.06–3.95 (m, 2 H), 3.82–3.64 (m, 2 H), 3.31–3.20 (m, 2 H), 2.38 (s, 1 H), 2.30 (s, 1 H), 2.24–2.05 (m, 1 H), 2.05–1.94 (m, 1 H), 1.82 (s, 5 H), 1.36–1.20 (m, 4 H), 1.19–1.03 (m, 3 H).

25

Ejemplo 34

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-metil-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

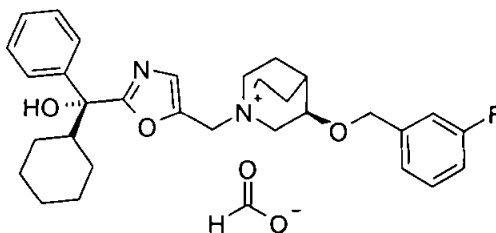


- 5 Paso 1. (R)-3-(4-metil-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 4-metilbencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(4-metil-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.37 min.). $MH^+ = 232$.

- 10 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.76 min.). $M^+ = 501$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32–7.20 (m, 2 H), 7.20–7.11 (m, 5 H), 5.15–4.95 (m, 2 H), 4.45–4.35 (m, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.18–3.06 (m, 2 H), 2.34 (s, 4 H), 2.12 (s, 1 H), 1.97 (d, 1 H),
15 1.90–1.75 (m, 5 H), 1.29 (d, 4 H), 1.23–1.03 (m, 3 H).

Ejemplo 35

(R)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



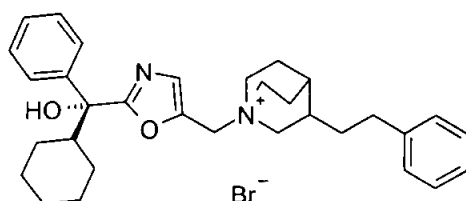
- 20 Paso 1. (R)-3-(3-fluoro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 3-fluorobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(3-fluoro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.36 min.). $MH^+ = 236$.

115

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.45 min.). $M^+ = 505$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1 H), 7.58–7.52 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.31 (td, 1 H), 7.26–7.13 (m, 3 H), 7.07–6.95 (m, 3 H), 5.83 (s, 2 H), 4.83–4.66 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.06–3.96 (m, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.67–3.47 (m, 2 H), 3.44 (d, 1 H), 3.11 (d, 2 H), 2.27 (s, 2 H), 2.14–2.04 (m, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.75 (d, 2 H), 1.72–1.54 (m, 3 H), 1.42–1.14 (m, 3 H), 1.18–1.02 (m, 3 H).

10 Ejemplo 36

1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



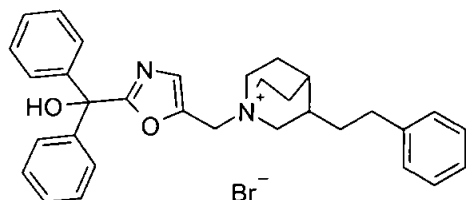
Paso 1. (RS)-3-fenetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento E.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.68 min.). $M^+ = 485$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.45 (d, 3 H), 7.32–7.25 (m, 4 H), 7.24–7.16 (m, 4 H), 6.06 (d, 1 H), 4.59–4.48 (m, 2 H), 3.56–3.44 (m, 1 H), 3.33 (s, 4 H), 2.87 (dt, 1 H), 2.54–2.50 (m, 2 H), 2.25 (t, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.94–1.71 (m, 3 H), 1.70–1.54 (m, 6 H), 1.27 (d, 1 H), 1.18 (t, 2 H), 1.13–0.90 (m, 3 H).

Ejemplo 37

1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

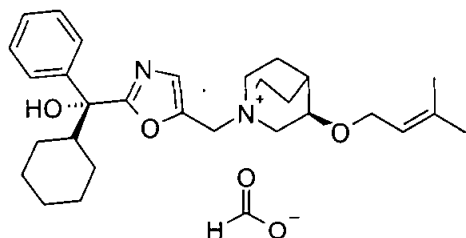
116



El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 36 y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.98 min.). $M^+ = 479$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52 (s, 1 H), 7.39–7.36 (m, 4 H), 7.34–7.26 (m, 7 H), 7.27–7.17 (m, 4 H), 7.11 (s, 1 H), 4.65–4.50 (m, 2 H), 3.59–3.47 (m, 1 H), 2.93 (dd, 1 H), 2.56–2.52 (m, 1 H), 2.01 (d, 4 H), 1.95–1.87 (m, 1 H), 1.88–1.72 (m, 2 H), 1.72–1.62 (m, 2 H), 1.40 (s, 4 H).

10 Ejemplo 38

(R)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-metil-but-2-eniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



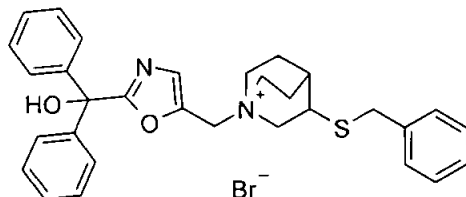
Paso 1. (R)-3-(3-Metil-but-2-eniloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de bromuro de prenil y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(3-Metil-but-2-eniloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, 0.37 min.). $MH^+ = 196$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.15 min.). $M^+ = 465$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1 H), 7.58–7.53 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.32–7.26 (m, 2 H), 7.24–7.15 (m, 1 H), 5.25–5.20 (m, 1 H), 4.91 (s, 3 H), 4.81–4.66 (m, 2 H), 3.99–3.79 (m, 3 H), 3.62–3.39 (m, 3 H), 3.09–2.95 (m, 2 H), 2.32–

2.16 (m, 2 H), 2.08–1.96 (m, 1 H), 1.87 (d, 1 H), 1.81–1.65 (m, 6 H), 1.64 (s, 3 H), 1.57 (t, 2 H), 1.27 (d, 3 H), 1.23–1.02 (m, 3 H).

Ejemplo 39

- 5 **3-Bencilsulfanil-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**

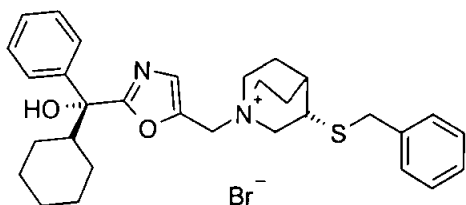


- Paso 1. (RS)-(3-Bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de bencil mercaptano e hidrocloreuro de y 3-cloroquinuclidina mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento C1. Datos para (RS)-(3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 2.12 min.). $MH^+ = 234$.

- Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.14 min.). $M^+ = 497$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.49 (s, 1 H), 7.39–7.35 (m, 4 H), 7.36–7.34 (m, 5 H), 7.33–7.30 (m, 3 H), 7.29–7.24 (m, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.87–3.78 (m, 2 H), 3.78–3.70 (m, 1 H), 3.44–3.36 (m, 3 H), 3.31–3.23 (m, 2 H), 3.06 (ddd, 1 H), 2.16 (d, 2 H), 2.06–1.96 (m, 1 H), 1.84 (d, 2 H).

20 Ejemplo 40

(S)-3-Bencilsulfanil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

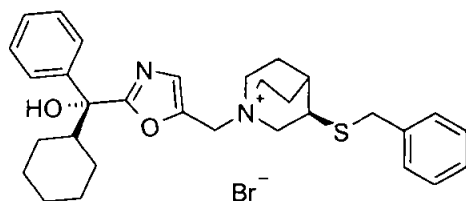


Paso 1. (S)-(3-Bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y bencil mercaptano por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento C2.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.76 min.). $M^+ = 503$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.37–7.19 (m, 4 H), 7.21 (dd, 4 H), 5.12–4.92 (m, 2 H), 4.14 (t, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.75–3.71 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.33–3.19 (m, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 2.86 (dd, 1 H), 2.32–2.17 (m, 2 H), 2.00 (d, 2 H), 1.84 (d, 4 H), 1.72 (d, 2 H), 1.34 (d, 1 H), 1.31–1.16 (m, 3 H), 1.20–1.08 (m, 3 H).

Ejemplo 41

(R)-3-Bencilsulfanil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

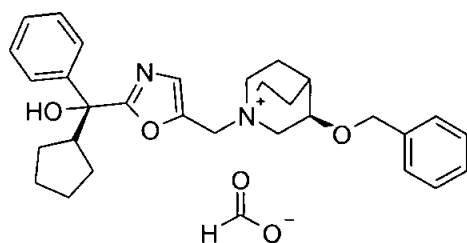


Paso 1. (R)-(3-Bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento C2.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.79 min.). $M^+ = 503$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.54–7.50 (m, 2 H), 7.37–7.23 (m, 9 H), 4.49 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.62 (d, 1 H), 3.41–3.32 (m, 5 H), 3.29–3.20 (m, 3 H), 3.03–2.97 (m, 1 H), 2.40 (s, 2 H), 2.15 (d, 1 H), 1.90 (d, 2 H), 1.68 (s, 2 H), 1.54 (s, 1 H), 1.33 (dd, 3 H), 1.21–1.10 (m, 3 H).

Ejemplo 42

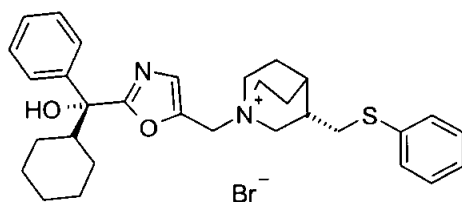
(R)-3-benciloxi-1-[2-((R)-ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 16 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.04 min.). $M^+ = 473$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (s, 1 H), 7.54–7.49 (m, 2 H), 7.38–7.28 (m, 4 H), 7.27–7.10 (m, 5 H), 4.70 (s, 2 H), 4.49–4.39 (m, 5 H), 3.94–3.82 (m, 2 H), 3.59–
10 3.37 (m, 3 H), 3.11–2.98 (m, 2 H), 2.99–2.86 (m, 1 H), 2.26 (s, 1 H), 2.06 (t, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.80–1.60 (m, 4 H), 1.61–1.49 (m, 3 H), 1.31–1.22 (m, 1 H).

Ejemplo 43

- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**
- 15



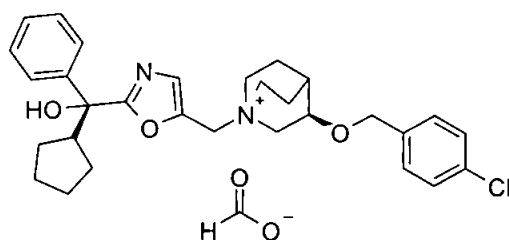
- Paso 1. Tiofenol (1 g) fue añadido a una suspensión agitada de hidruro de sodio (379 mg de dispersión 60% en aceite mineral) en DMF (5 mL). Después de 10 min., ácido metanosulfónico (S)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (L)-
20 tartrato (0.5 g) (Y. Guminski y otros, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1999, 31, 399) fue añadido y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada, y diluida con agua y etil acetato. La fase orgánica fue separada y lavada con NaOH 1M y salmuera; secada (MgSO_4), filtrada y evaporada al vacío. La purificación por SCX y cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0–10% $[\text{2M NH}_3$

en MeOH] – DCM) dio (S)-3-fenilsulfanilmetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (200 mg, 53%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.36–7.27 (4H, m), 7.21–7.15 (1H, m), 3.16–2.73 (7H, m), 2.51–2.43 (1H, m), 1.89–1.35 (6H, m).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.81 min.). $M^+ = 503$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.50–7.44 (m, 3 H), 7.41–7.29 (m, 6 H), 7.26–7.20 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 3.18–3.01 (m, 3 H), 2.28–2.17 (m, 2 H), 2.11 (s, 1 H), 2.04 (d, 2 H), 1.85 (d, 3 H), 1.69 (s, 1 H), 1.65–1.52 (m, 3 H), 1.40 (s, 4 H), 1.32–1.14 (m, 3 H), 1.15–0.89 (m, 2 H).

Ejemplo 44

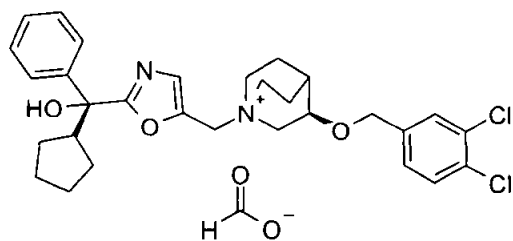
(R)-3-(4-cloro-benciloxi)-1-[2-((R)-ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 23 y el Producto intermedio 16 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.52 min.). $M^+ = 507$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1 H), 7.54–7.49 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.26–7.12 (m, 5 H), 4.94 (s, 4 H), 4.70 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.58–3.34 (m, 3 H), 3.14–3.02 (m, 2 H), 2.96–2.85 (m, 1 H), 2.25 (s, 1 H), 2.05 (t, 1 H), 2.01–1.74 (m, 1 H), 1.74 (d, 2 H), 1.77–1.51 (m, 2 H), 1.47–1.38 (m, 2 H), 1.32–1.22 (m, 1 H).

25 Ejemplo 45

(R)-1-[2-((R)-ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

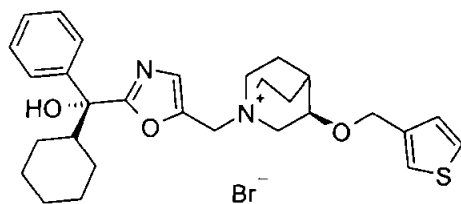


El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 22 y el Producto intermedio 16 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.86 min.). $M^+ = 541$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (s, 1 H), 7.54–7.49 (m, 2 H), 7.43–7.31 (m, 3 H), 7.24 (t, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.88 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 4.44–4.34 (m, 2 H), 3.94 (d, 2 H), 3.60–3.43 (m, 2 H), 3.39 (d, 1 H), 3.19–3.06 (m, 2 H), 2.97–2.84 (m, 1 H), 2.27 (s, 1 H), 2.12–2.02 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.67–1.58 (m, 2 H), 1.48–1.35 (m, 2 H), 1.32–1.19 (m, 1 H).

10

Ejemplo 46

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-ilmetoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



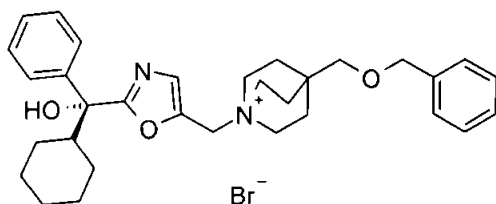
15 Paso 1. (R)-3-(Tiofen-3-ilmetoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 3-bromometil-tiofeno (*Tetrahedron*, **2006**, 62, 6182) y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(tiofen-3-ilmetoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.37 min.). $M\text{H}^+ = 224$.

20 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.27 min.). $M^+ = 493$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.59–7.54 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.34–7.26 (m, 2 H), 7.27–7.25 (m, 1 H), 7.22–7.17 (m, 2 H), 6.99 (dd, 1 H), 5.15–4.99 (m, 2 H), 4.52–4.42 (m, 2 H), 4.28–4.20 (m, 2 H), 4.07–3.93 (m, 2 H), 3.82–3.67 (m, 2

H), 3.25–3.10 (m, 2 H), 2.32 (s, 2 H), 2.19–2.09 (m, 1 H), 2.06–1.78 (m, 3 H), 1.74 (d, 1 H), 1.68 (d, 2 H), 1.39–1.24 (m, 4 H), 1.21–1.06 (m, 3 H).

Ejemplo 47

- 5 **4-Benciloximetil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**

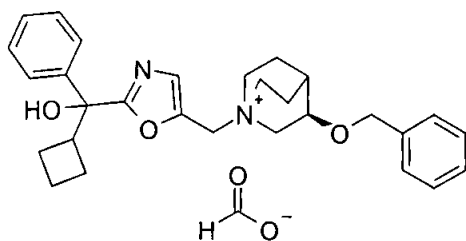


Paso 1. Una solución de (1-boranil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-4-il)-metanol (Paso 2, Ejemplo 55) (100 mg) en DMF (2 mL) fue tratada con hidruro de sodio (29 mg de dispersión 60% en aceite mineral), agitada a temperatura ambiente durante 15 min.,
 10 luego tratada con bencil bromuro (0.086 mL). Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO_4), filtrada y evaporada al vacío. El producto resultante fue disuelto en acetona, tratado con exceso de 1.25 M
 15 HCl-MeOH, agitado durante 0.5 h, evaporado al vacío y purificado por SCX para dar 4-benciloximetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (100 mg, 60%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.26 (5H, m), 4.49 (2H, s), 3.10 (2H, s), 2.91–2.85 (6H, m), 1.46–1.40 (6H, m).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes
 20 mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.62 min.). $\text{M}^+ = 501$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.55 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.38–7.27 (m, 6 H), 7.26–7.20 (m, 2 H), 5.21–5.02 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 3.71 (d, 6 H), 3.30 (t, 1 H), 3.19 (s, 2 H), 2.32 (d, 1 H), 1.75 (d, 1 H), 1.43 (s, 1 H), 1.41–
 25 1.25 (m, 4 H), 1.20–1.08 (m, 3 H).

Ejemplo 50

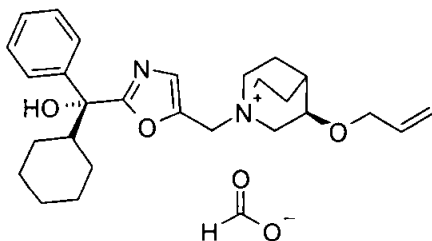
(R)-3-benciloxi-1-[2-(ciclobutil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 15 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.64 min.). $M^+ = 459$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1 H), 7.40–7.27 (m, 6 H), 7.29–7.12 (m, 5 H), 5.88 (s, 3 H), 4.86–4.44 (m, 2 H), 4.49–4.36 (m, 2 H), 3.89 (d, 2 H), 3.52 (d, 2 H),
10 3.44 (s, 1 H), 3.28 (p, 1 H), 3.08 (d, 2 H), 2.30–2.16 (m, 2 H), 2.13–1.98 (m, 2 H), 1.98–1.88 (m, 2 H), 1.84–1.65 (m, 3 H).

Ejemplo 51

- (R)-3-aliloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato**
- 15



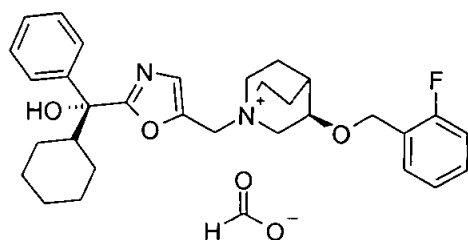
- Paso 1. (R)-3-Aliloxi-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de alil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-aliloxi-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.38 min.). $MH^+ = 168$.
- 20

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.58 min.). $M^+ =$

437. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (s, 1 H), 7.60–7.54 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 (t, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 5.82 (ddt, 1 H), 5.38 (s, 4 H), 5.27–5.17 (m, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 3.98–3.84 (m, 4 H), 3.64–3.38 (m, 3 H), 3.15–3.01 (m, 2 H), 2.28 (d, 2 H), 2.07 (t, 1 H), 1.93–1.84 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.38–1.24 (m, 3 H), 1.24–1.03 (m, 3 H).

Ejemplo 52

(R)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(2-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



10

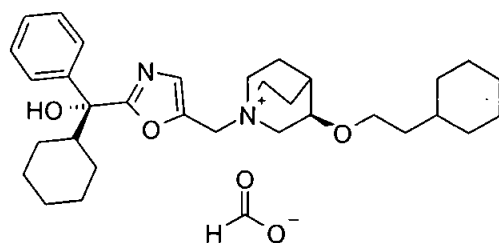
Paso 1. (R)-3-(2-Fluoro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 2-fluorobencil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(2-fluoro-benciloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.38 min.). MH⁺ = 236.

15 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.41 min.). M⁺ = 505. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1 H), 7.56–7.51 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.35–7.26 (m, 2 H), 7.23 (t, 2 H), 7.19–7.09 (m, 2 H), 7.07–7.00 (m, 1 H), 5.26 (s, 3 H), 4.81–4.67 (m, 2 H), 4.52 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.03–3.88 (m, 2 H), 3.67–3.39 (m, 3 H), 3.11–2.98 (m, 2 H), 2.33–2.21 (m, 2 H), 2.14–2.01 (m, 1 H), 1.95–1.83 (m, 1 H), 1.75 (d, 2 H), 1.70–1.58 (m, 2 H), 1.35–1.14 (m, 3 H), 1.18–1.00 (m, 3 H).

20

25 Ejemplo 53

(R)-3-(2-ciclohexil-etoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

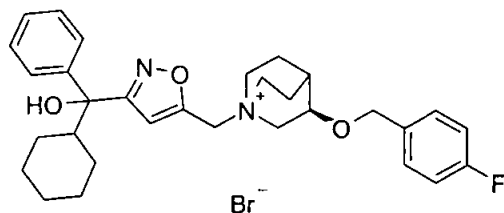


Paso 1. (R)-3-(2-Ciclohexil-etoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 2-ciclohexiletil bromuro y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento A. Datos para (R)-3-(2-Ciclohexil-etoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 0.37 min.). $MH^+ = 238$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.65 min.). $M^+ = 507$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (s, 1 H), 7.59–7.54 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.32–7.25 (m, 2 H), 7.25–7.17 (m, 1 H), 5.59 (s, 3 H), 4.79–4.64 (m, 2 H), 3.95–3.86 (m, 1 H), 3.75 (s, 1 H), 3.60–3.26 (m, 5 H), 3.09–2.91 (m, 2 H), 2.29 (s, 1 H), 2.23 (s, 1 H), 2.18–1.84 (m, 1 H), 1.91–1.82 (m, 1 H), 1.80–1.64 (m, 9 H), 1.44–1.32 (m, 2 H), 1.33–1.04 (m, 10 H), 0.94–0.81 (m, 2 H).

15 Ejemplo 54

(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

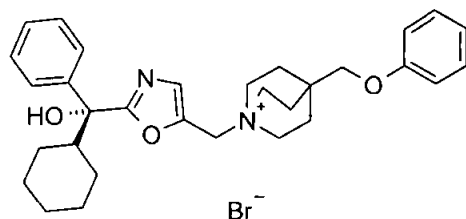


El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 32 y el Producto intermedio 21, Enantiómero 2 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.90 min.). $M^+ = 505$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (dd, 2 H), 7.30 (t, 4 H), 7.27–7.19 (m, 1 H), 7.07–7.00 (m, 3 H), 5.20 (d, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.39 (ddd, 1 H), 4.06–4.01 (m, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.60 (d, 1 H), 3.39 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 2.38 (s, 1 H),

2.26 (s, 2 H), 2.02–1.97 (m, 1 H), 1.94–1.82 (m, 2 H), 1.55 (s, 2 H), 1.32–1.23 (m, 6 H), 1.17–1.05 (m, 3 H).

Ejemplo 55

- 5 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-4-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- Paso 1. Una solución de 4-carbetoxiquinuclidina (10.92 g) en THF (155 mL) fue tratada a -78°C con borano-THF (1.0 M, 77.5 mL). La mezcla resultante fue agitada a -78°C durante 4 h, luego tratada con agua (50 mL), calentada hasta la temperatura ambiente y agitada durante una hora adicional. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y la fase acuosa fue separada y extraída con dos porciones adicionales de etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (dos veces), secadas (MgSO_4), filtradas y evaporadas al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con ciclohexano-
etil acetato [1:0 a 1:1]) dio etil éster del ácido 1-boranil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano-4-carboxílico (7.12 g, 61%) como un sólido blanco hueso. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (2H, q, $J = 6.9$), 3.10–3.05 (6H, m), 1.98–1.93 (6H, m), 1.26 (3H, t, $J = 6.9$).
- 20 Paso 2. Una solución del compuesto antes mencionado (455 mg) fue disuelto en éter (15 mL) y enfriada hasta -78°C . La mezcla de reacción fue tratada con solución de LiAlH_4 (1.0 M en THF) (4.2 mL), agitada durante 30 min., luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada durante unas 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue enfriada hasta -40°C y apagada mediante la adición cautelosa y
25 secuencial de agua (0.24 mL), 4 N NaOH (0.24 mL) y agua (0.24 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente, agitada durante 1 h, y filtrada, lavando con éter. El filtrado fue evaporado y el residuo fue disuelto en DCM, lavado con salmuera, secado (MgSO_4), filtrado y evaporado al vacío para dar (1-boranil-1-

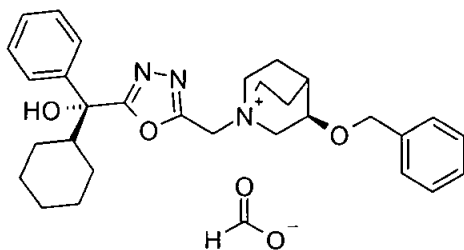
aza-biciclo[2.2.2]oct-4-il)-metanol como un sólido blanco (310 mg, 94%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (2H, d, $J = 3.2$), 3.08–3.03 (6H, m), 1.66–1.59 (6H, m).

Paso 3. Una suspensión del compuesto antes mencionado (200 mg), yodobenceno (0.144 mL), 1,10-fenantrolina (23.2 mg), yoduro de cobre (24.5 mg), Cs_2CO_3 (419 mg) en tolueno (0.35 mL) fue calentada en un frasco sellado durante 34 h. La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada a través de Celita lavando con etil acetato y DCM. El filtrado fue evaporada al vacío y el residuo resultante tomado en acetona y tratado con un exceso de HCl-MeOH (1.25 M). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min., evaporada al vacío y purificada por SCX y cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 2–10% [2 M NH_3 en MeOH]. en DCM) para dar 4-fenoximetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (42 mg, 15%) como un sólido de color pálido. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27–7.23 (2H, m), 6.96–6.86 (3H, m), 3.59 (2H, s), 2.96–2.90 (6H, m), 1.56–1.49 (6H, m).

Paso 4. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, 8.56 min.). $M^+ = 487.34$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61–7.56 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.33–7.26 (m, 3 H), 7.25–7.20 (m, 2 H), 6.98–6.93 (m, 1 H), 6.83–6.80 (m, 2 H), 5.25–5.08 (m, 2 H), 4.22 (s, 1 H), 3.83–3.75 (m, 6 H), 3.69 (s, 2 H), 2.33 (s, 1 H), 1.97 (t, 6 H), 1.75 (d, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H).

Ejemplo 56

(R)-3-benciloxi-1-[5-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

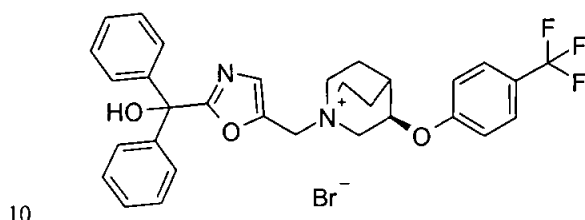


El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 12 y el Producto intermedio 18 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.42 min.). $M^+ = 488$. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1 H), 7.39–7.23 (m, 5 H), 7.22–7.11 (m, 2 H), 6.47 (s, 3 H), 4.81 (s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.11–4.01 (m, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 3.84–3.58 (m, 4 H), 3.47–3.33 (m, 2 H), 2.34–2.08 (m, 4 H), 1.98–1.91 (m, 1 H), 1.87–1.76 (m, 2 H), 1.70 (s, 2 H), 1.66–1.52 (m, 3 H), 1.31–1.14 (m, 3 H), 1.16–0.96 (m, 3 H).

Ejemplo 57

(R)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

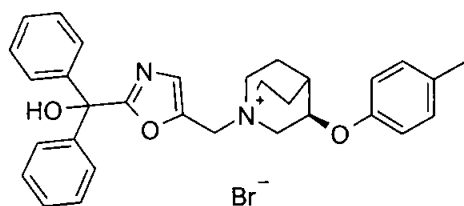


Paso 1. (R)-3-(4-Trifluorometil-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-4-trifluorometilbenceno y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General B. Datos para (R)-3-(4-Trifluorometil-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 2.39 min.). $\text{MH}^+ = 272$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.15 min.). $\text{M}^+ = 535$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42–7.35 (m, 4 H), 7.28 (d, 2 H), 7.26–7.22 (m, 4 H), 6.95 (d, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 4.62 (dd, 3 H), 3.92 (t, 1 H), 3.81–3.65 (m, 2 H), 3.27–3.17 (m, 1 H), 3.07 (d, 1 H), 2.39 (s, 1 H), 2.23–2.12 (m, 1 H), 2.09–1.85 (m, 3 H).

Ejemplo 58

(R)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-p-toliloxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

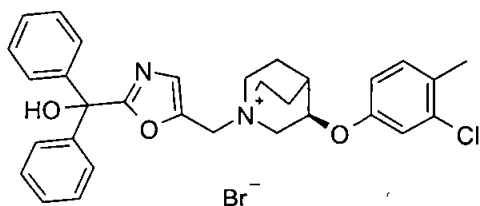


Paso 1. (R)-3-(4-metil-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-4-metilbenceno y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General B. Datos para (R)-3-(4-metil-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 2.20 min.). $MH^+ = 218$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.95 min.). $M^+ = 481$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, 1 H), 7.38 (d, 5 H), 7.37–7.27 (m, 4 H), 7.27 (s, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 6.72 (d, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 4.59–4.51 (m, 1 H), 4.16–4.05 (m, 1 H), 3.81–3.65 (m, 2 H), 3.28–3.14 (m, 2 H), 2.59–2.56 (m, 1 H), 2.47 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.04 (d, 3 H).

Ejemplo 59

15 (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



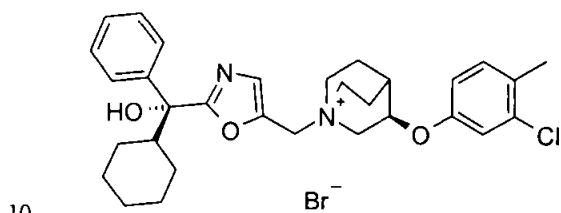
Paso 1. (R)-3-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-3-cloro-4-metilbenceno y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General B. Datos para (R)-3-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 2.38 min.). $MH^+ = 252$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.33 min.). $M^+ =$

517. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1 H), 7.40–7.36 (m, 4 H), 7.32–7.26 (m, 4 H), 7.26 (s, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.66 (dd, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 4.77 (d, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.72 (d, 2 H), 3.19 (d, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 2.40 (s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (s, 1 H), 2.01–1.94 (m, 2 H), 1.87 (d, 1 H).

Ejemplo 60

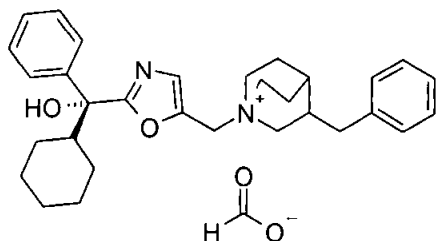
(R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 59 y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.05 min.). $M^+ = 521$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59–7.54 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 5.20–5.01 (m, 2 H), 4.79 (s, 1 H), 4.73–4.65 (m, 1 H), 4.26 (t, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.82–3.67 (m, 2 H), 3.24 (d, 2 H), 2.49 (s, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.26–2.15 (m, 1 H), 2.12–2.01 (m, 2 H), 1.93–1.82 (m, 1 H), 1.75 (d, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.37–1.23 (m, 4 H), 1.14 (d, 3 H).

Ejemplo 61

3-bencil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato

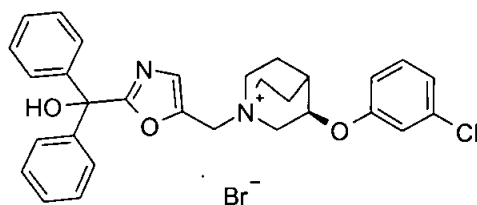


Paso 1. (RS)-3-bencil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de bromuro de bencilmagnesio e hidrocloreuro de 3-quinuclidinona mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General E. Datos para (RS)-3-bencil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 8, Tr 1.90 min.). MH^+ 202.

- 5 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.38 min.). M^+ = 471. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (s, 1 H), 7.56 (t, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.31–7.27 (m, 3 H), 7.21 (d, 3 H), 7.10 (t, 2 H), 4.84–4.67 (m, 2 H), 4.65 (s, 3 H), 3.62–3.47 (m, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.31 (d, 1 H), 3.02–2.89 (m, 1 H), 2.69 (td, 1 H), 2.54 (dt, 1 H), 2.29 (s, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.89–1.74 (m, 2 H), 1.72 (d, 4 H), 1.37–1.22 (m, 3 H), 1.23–1.03 (m, 3 H).

Ejemplo 62

- 15 **(R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**



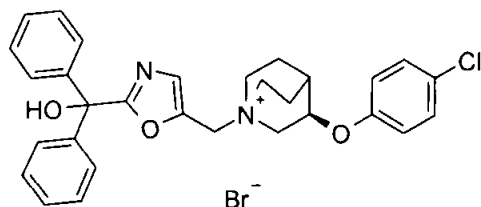
- Paso 1. (R)-3-(3-cloro-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-3-clorobenceno y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General B. Datos para (R)-3-(3-cloro-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, 2.21 min.). MH^+ = 238

- Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.99 min.). M^+ = 501. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (s, 1 H), 7.41–7.37 (m, 4 H), 7.28 (d, 5 H), 7.27–7.18 (m, 3 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.79–4.65 (m, 2 H), 4.59–4.50 (m, 1 H), 4.03–3.91 (m, 1 H), 3.81–3.65 (m, 2 H),

3.21 (q, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 2.39 (s, 1 H), 2.17 (dd, 1 H), 2.01–1.95 (m, 2 H), 1.94–1.82 (m, 1 H).

Ejemplo 63

- 5 **(R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**

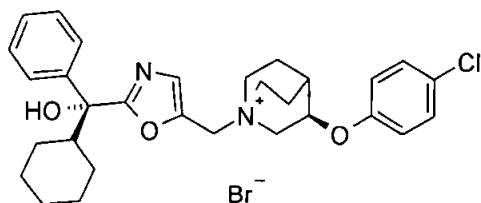


- Paso 1. (R)-3-(4-cloro-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-4-clorobenceno y 3-R-quinuclidinol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General B. Datos para (R)-3-(4-cloro-fenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, Tr 2.26 min.). $MH^+ = 238$

- Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.02 min.). $M^+ = 501$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (s, 1 H), 7.37 (d, 4 H), 7.34–7.18 (m, 8 H), 6.78 (d, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 4.75 (s, 3 H), 4.60 (d, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.21 (d, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 2.40 (s, 1 H), 2.21 (s, 1 H), 2.01 (d, 2 H), 1.88 (d, 1 H).

Ejemplo 64

- 20 **(R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**

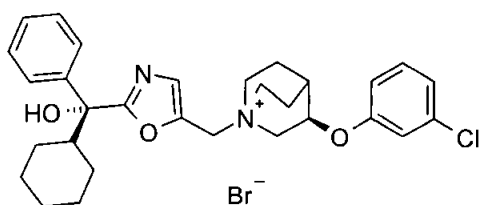


El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 63 y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F.

Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.74 min.). $M^+ = 507$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58–7.53 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.29–7.24 (m, 3 H), 7.25–7.18 (m, 2 H), 6.81–6.76 (m, 2 H), 5.14–4.99 (m, 2 H), 4.82 (s, 1 H), 4.77–4.69 (m, 1 H), 4.23 (t, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 3.78–3.62 (m, 2 H), 3.32–3.19 (m, 2 H),
5 2.47 (s, 1 H), 2.34–2.16 (m, 2 H), 2.16–1.98 (m, 2 H), 1.69 (d, 5 H), 1.37–1.23 (m, 4 H), 1.15–1.08 (m, 2 H).

Ejemplo 65

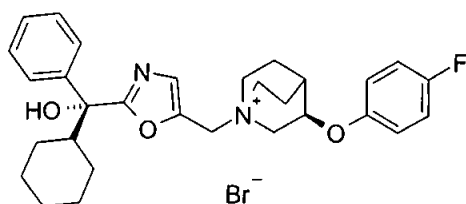
(R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
10



El compuesto del título fue preparado a partir del Paso 1 Ejemplo 62 y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.74 min.). $M^+ = 507$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.50 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.28–7.21 (m, 2 H), 7.22–7.17 (m, 2 H), 6.98–6.95 (m, 1 H), 6.81 (t, 1 H), 6.71 (ddd, 1 H), 5.14–4.97 (m, 2 H), 4.81 (s, 1 H), 4.74–4.66 (m, 1 H), 4.22 (t, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.78–3.62 (m, 2 H), 3.28–3.16 (m, 2 H), 2.47 (s, 1 H), 2.28 (s, 1 H), 2.23–2.11 (m, 1 H), 2.10–1.95 (m, 2 H), 1.90–1.79 (m, 1 H), 1.71 (d, 1 H), 1.62 (s, 2 H), 1.34–1.19 (m, 4 H), 1.16–1.04 (m,
15 3 H).
20

Ejemplo 66

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

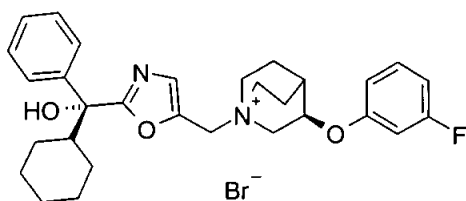


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 23 y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.32 min.). $M^+ = 491$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58–7.53 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 7.01–6.95 (m, 2 H), 6.83–6.76 (m, 2 H), 5.16–5.00 (m, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 4.74–4.66 (m, 1 H), 4.23 (t, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.79–3.63 (m, 2 H), 3.33–3.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 1 H), 2.27 (dd, 2 H), 2.14–1.98 (m, 2 H), 1.92–1.81 (m, 1 H), 1.74 (d, 1 H), 1.66 (s, 2 H), 1.38–1.22 (m, 4 H), 1.19–1.09 (m, 3 H).

10

Ejemplo 67

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluorofenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



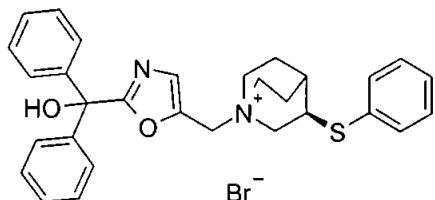
El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 24 y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.33 min.). $M^+ = 491$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58–7.54 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.28 (dd, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 6.73 (td, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.56 (dt, 1 H), 5.17–5.00 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.79–4.71 (m, 1 H), 4.27 (t, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.80–3.64 (m, 2 H), 3.29–3.18 (m, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 2.27 (d, 2 H), 2.11–2.02 (m, 2 H), 1.88 (d, 1 H), 1.68 (m, 2), 1.74 (d, 2 H), 1.37–1.25 (m, 3 H), 1.13 (d, 3 H).

20

Ejemplo 68

136

1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

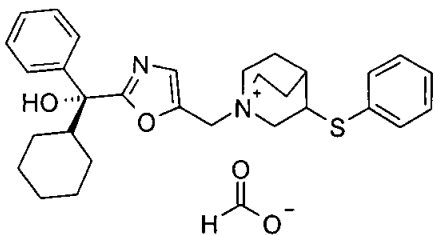


Paso 1. (RS)-3-(tiofenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de
 5 tiofenol e hidrocloreuro de y 3-cloroquinuclidina mediante el procedimiento descrito
 en el Procedimiento C1. El compuesto fue redisoluto en sus enantiómeros por medio
 de HPLC quiral Método 3. El tiempo de retención para el enantiómero (S)
 (Enantiómero 1) es 10.4 min. El tiempo de retención para el enantiómero (R)
 (Enantiómero 2) es 11.5 min. Datos para (R)-3-(tiofenoxi)-1-aza-
 10 biciclo[2.2.2]octano: LCMS (Método 7, 2.12 min.). $MH^+ = 220$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes
 mencionado (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del
 Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr
 7.89 min.). $M^+ = 483$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.46–7.41 (m, 3 H), 7.37–7.30
 15 (m, 13 H), 4.58 (s, 2 H), 3.84 (d, 2 H), 3.48–3.45 (m, 5 H), 3.24 (m, 1H), 3.12 (t, 1
 H), 2.21 (d, 1 H), 2.17 (m, 1H), 1.98 (m, 2H).

Ejemplo 69

**1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-
 20 azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato**

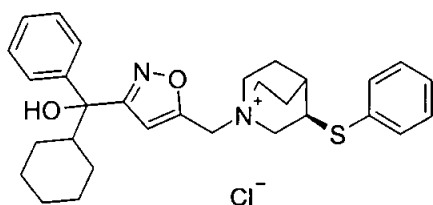


El compuesto del título fue preparado a partir de (RS)-3-(tiofenoxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (preparado como es descrito en el Ejemplo 68, Paso 1) y el
 Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos

para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.53 min.). $M^+ = 489$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1 H), 7.53–7.48 (m, 2 H), 7.47–7.41 (m, 3 H), 7.39–7.29 (m, 5 H), 7.27–7.22 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.53–3.31 (m, 5 H), 3.25–3.18 (m, 1 H), 2.47–2.34 (m, 2 H), 2.23–2.19 (m, 1 H), 2.16–2.06 (m, 1 H), 2.04–1.89 (m, 2 H), 1.76 (d, 1 H), 1.73–1.60 (m, 2 H), 1.54 (d, 1 H), 1.37–1.24 (m, 3 H), 1.24–1.06 (m, 3 H).

Ejemplo 70

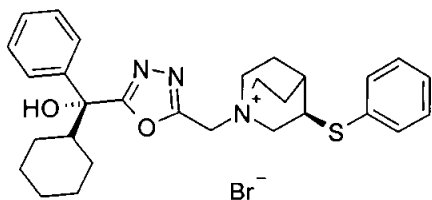
1-**[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro**



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 21, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1 Ejemplo 68, Enantiómero 2 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.95 min.). $M^+ = 489$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56–7.52 (m, 2 H), 7.41–7.36 (m, 2 H), 7.36–7.30 (m, 4 H), 7.30 (s, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.22–4.98 (m, 2 H), 4.44 (t, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.50 (s, 1 H), 3.17 (dd, 1 H), 2.26–2.15 (m, 1 H), 1.93 (s, 8 H), 1.75 (s, 1 H), 1.27 (d, 4 H), 1.16–1.06 (m, 2 H).

Ejemplo 71

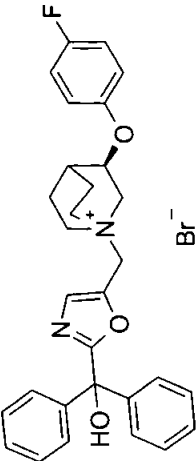
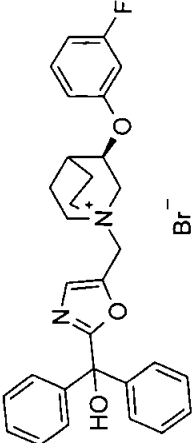
1-**[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**

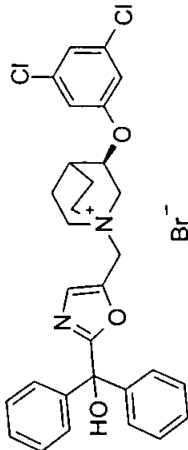
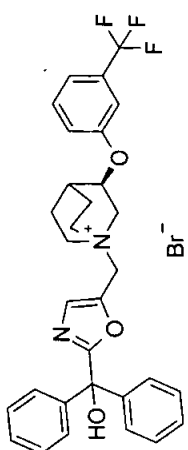


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 18 y el

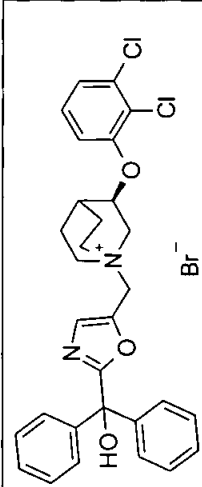
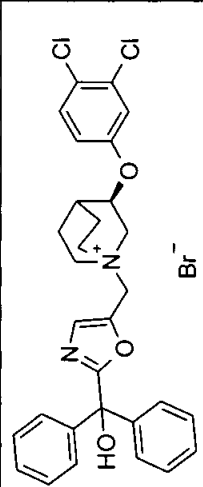
compuesto del Paso 1 Ejemplo 68, Enantiómero 2 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.54 min.). $M^+ = 490$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (dd, 2 H), 7.38–7.30 (m, 5 H), 7.24–7.13 (m, 3 H), 4.92 (dd, 2 H), 4.42 (t, 1 H), 3.84 (d, 4 H), 3.63 (s, 1 H),
5 3.34–3.26 (m, 1 H), 2.45 (s, 2 H), 2.29 (s, 2 H), 1.77 (d, 4 H), 1.63 (dd, 3 H), 1.31–1.22 (m, 3 H), 1.16–1.01 (m, 3 H).

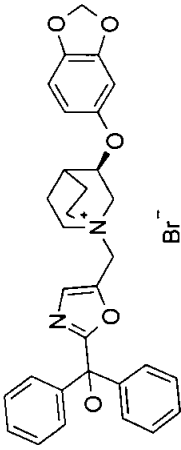
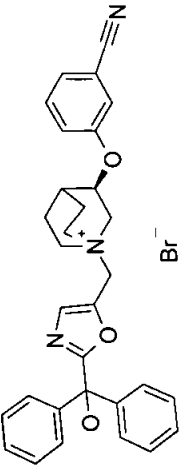
Los siguientes ejemplos fueron hechos a partir de los Productos intermedios 23–31 y el Producto intermedio 8 por el Procedimiento F:

Número del Ejemplo	Estructura	Nombre	Tr Método M ⁺	NMR
Ejemplo 72		(R)-3-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;bromuro	7.62 6 485	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.54–7.52 (m, 1 H), 7.38–7.35 (m, 3 H), 7.30 (d, 7 H), 7.02–6.96 (m, 2 H), 6.80 (dd, 2 H), 5.40 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.73 (s, 1 H), 4.65–4.58 (m, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.67 (d, 2 H), 3.22 (s, 1 H), 3.12 (d, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 2.24 (t, 1H), 2.06–1.99 (m, 2 H), 1.94 (m, 1H).
Ejemplo 73		(R)-3-(3-Fluoro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;bromuro	7.67 6 485	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.52 (d, 1 H), 7.38 (d, 4 H), 7.38–7.14 (m, 7 H), 6.73 (t, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.62–5.83 (m,

				1H), 4.77 (s, 3 H), 4.58 (s, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.73 (d, 2 H), 3.21 (d, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 2.42 (s, 1 H), 2.19 (d, 1 H), 2.01 (s, 2 H), 1.89 (d, 1 H).
Ejemplo 74		(R)-3-(3,5-dicloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;bromuro	8.50 6 537	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.48 (s, 1 H), 7.42-7.33 (m, 4 H), 7.33-7.21 (m, 3 H), 7.20 (d, 3 H), 6.99 (t, 1 H), 6.78 (d, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 4.73 (d, 2 H), 4.61-4.45 (m, 2 H), 3.89 (s, 1 H), 3.78-3.60 (m, 2 H), 3.21 (d, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 2.31 (s, 1 H), 2.05 (s, 1 H), 1.91 (s, 2 H), 1.84 (d, 1 H).
Ejemplo 75		(R)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;	8.34 6 535	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.54-7.51 (m, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.36-7.19 (m, 5 H), 7.26 (s, 5 H), 7.11-7.03 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 4.87 (s,

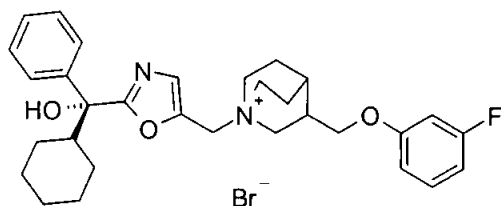
					1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 3.23 (s, 1 H), 3.11 (d, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 2.21 (s, 1 H), 2.04 (dd, 2 H), 1.91 (d, 1 H).
					¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.48 (d, 1 H), 7.38-7.34 (m, 4 H), 7.28-7.23 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 7.02 (t, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.73 (dt, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.70-4.53 (m, 3 H), 4.53-4.44 (m, 1 H), 3.85 (s, 1 H), 3.75-3.58 (m, 2 H), 3.25-3.15 (m, 1 H), 3.06 (d, 1 H), 2.30 (s, 1 H), 2.16-2.05 (m, 1 H), 1.95-1.78 (m, 3 H).

Ejemplo 77		(R)-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano;bromuro	8.31 6 537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.53 (s, 1 H), 7.37-7.28 (m, 10 H), 7.29-7.24 (m, 2 H), 7.17-7.11 (m, 2 H), 5.10-5.04 (m, 1 H), 4.78-4.67 (m, 2 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.58-3.30 (m, 6 H), 2.15 (s, 1 H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.89 (d, 2 H).
Ejemplo 78		(R)-3-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano;bromuro	8.49 6 537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.59 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.39-7.30 (m, 8 H), 7.30-7.23 (m, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.76-4.65 (m, 2 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.54-3.34 (m, 5 H), 2.44 (s, 1 H), 2.14-1.95 (m, 2 H), 1.95-1.78 (m, 2 H).

Ejemplo 79		(R)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;bromuro	7.51 6 511	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.54 (s, 1 H), 7.39-7.33 (m, 5 H), 7.33-7.24 (m, 5 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.41 (dd, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.71 (d, 2 H), 3.87-3.76 (m, 1 H), 3.50-3.33 (m, 4 H), 2.38 (s, 1 H), 2.13 (s, 1 H), 2.03-1.94 (m, 1 H), 1.93-1.78 (m, 2 H).
Ejemplo 80		(R)-3-(3-ciano-fenoxi)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;bromuro	7.41 6 492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.56-7.45 (m, 4 H), 7.38-7.29 (m, 8 H), 7.30-7.23 (m, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.76-4.66 (m, 2 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.51-3.29 (m, 5 H), 2.45 (s, 1 H), 2.10 (s, 1 H), 2.06-1.97 (m, 1 H), 1.95-1.80 (m, 2 H).

Ejemplo 81

1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 Paso 1. 3-(3-Fluoro-fenoximetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-3-fluoro-benceno y (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-metanol mediante el procedimiento descrito para el Paso 1 Ejemplo 24. LCMS (Método 7, Tr 0.38 min.). $MH^+ = 236$. Una porción de este compuesto (0.2 g) fue separado en sus enantiómeros mediante el uso de HPLC Método 3, para dar el Enantiómero 1
- 10 (Tiempo de retención = 9.16 min.) (81.7 mg) y el Enantiómero 2 (Tiempo de retención = 10.67 min.) (104 mg), ambos como aceites incoloros.

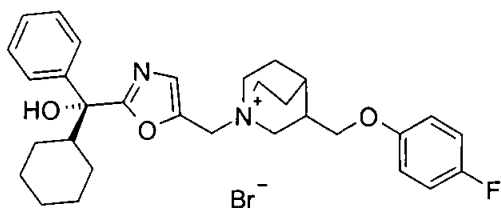
Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr

15 8.63 min.). $M^+ = 505.09$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56–7.50 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.34–7.18 (m, 4 H), 6.76–6.67 (m, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 4.09–4.01 (m, 2 H), 3.69 (t, 1 H), 3.52–3.39 (m, 5 H), 3.19 (ddd, 1 H), 2.72–2.62 (m, 1 H), 2.45–2.37 (m, 1 H), 2.26 (d, 1 H), 2.17 (d, 1 H), 2.07 (dd, 2 H), 1.93 (dd, 1 H), 1.78–1.59 (m, 3 H), 1.55 (d, 1 H), 1.32 (d, 3 H), 1.26–1.01 (m, 3 H).

20

Ejemplo 82

1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

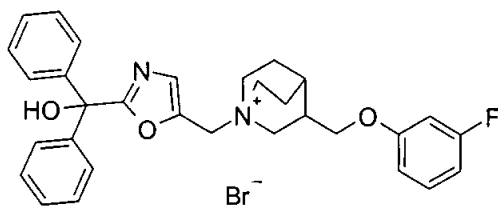


Paso 1. 3-(4-Fluoro-fenoximetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 1-yodo-4-fluoro-benceno y (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-metanol mediante el procedimiento descrito para el Paso 1 Ejemplo 24. LCMS (Método 7, Tr 0.38 min.). MH^+ = 236. Una porción de este compuesto (0.2 g) fue separada en sus enantiómeros mediante el uso de HPLC Método 3, para dar el Enantiómero 1 (Tiempo de retención = 9.71 min.) (82.4 mg) y el Enantiómero 2 (Tiempo de retención = 11.33 min.) (102 mg), ambos como aceites incoloros.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.51 min.). $M^+ = 505$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56–7.51 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.35–7.27 (m, 2 H), 7.25–7.19 (m, 1 H), 7.04–6.97 (m, 2 H), 6.94–6.87 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.05–3.96 (m, 2 H), 3.68 (ddd, 1 H), 3.51–3.35 (m, 5 H), 3.19 (ddd, 1 H), 2.70–2.59 (m, 1 H), 2.44–2.35 (m, 1 H), 2.26 (d, 1 H), 2.18 (d, 1 H), 2.06 (dd, 2 H), 1.98–1.88 (m, 1 H), 1.80–1.57 (m, 3 H), 1.54 (s, 1 H), 1.32 (d, 3 H), 1.25–1.00 (m, 3 H).

Ejemplo 83

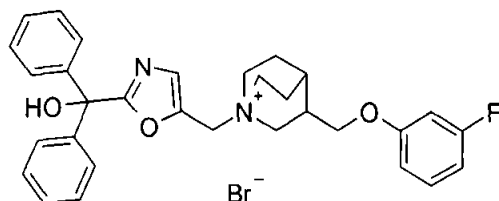
20 **3-(3-Fluoro-fenoximetil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**



El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 81 (Enantiómero 1) y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.87 min.). $M^+ = 498$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (s, 1 H), 7.38–7.33 (m, 5 H), 7.33–7.24 (m, 6 H), 6.77–6.68 (m, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 4.10–4.00 (m, 2 H), 3.69 (ddd, 1 H), 3.52–3.38 (m, 5 H), 3.21 (ddd, 1 H), 2.73–2.63 (m, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.21–2.02 (m, 3 H), 1.93 (dd, 1 H).

Ejemplo 84

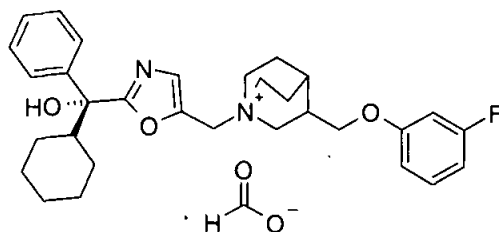
3-(3-Fluoro-fenoximetil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 81 (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.94 min.). $M^+ = 499.02$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.51 (s, 1 H), 7.37–7.32 (m, 5 H), 7.32–7.24 (m, 6 H), 6.76–6.67 (m, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 4.09–3.99 (m, 2 H), 3.68 (ddd, 1 H),
10 3.50–3.36 (m, 5 H), 3.20 (ddd, 1 H), 2.72–2.62 (m, 1 H), 2.26 (d, 1 H), 2.22–2.02 (m, 3 H), 1.93 (dd, 1 H).

Ejemplo 85

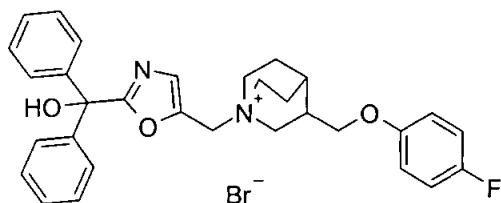
- 1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato**
- 15



- El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 81 (Enantiómero 1) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.67 min.). $M^+ = 505$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1 H), 7.53–7.49 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32–7.19 (m, 4 H), 6.75–6.67 (m, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 4.09–3.99 (m, 2 H), 3.67 (ddd, 1 H), 3.51–3.38 (m, 4 H), 3.20–3.12 (m, 1 H), 2.71–2.60 (m, 1 H), 2.44–2.36 (m, 1 H), 2.26 (d, 1 H), 2.22–2.12 (m, 1 H), 2.12–2.01 (m, 2 H),
20 1.97–1.87 (m, 1 H), 1.78–1.51 (m, 4 H), 1.37–1.01 (m, 7 H).

Ejemplo 86

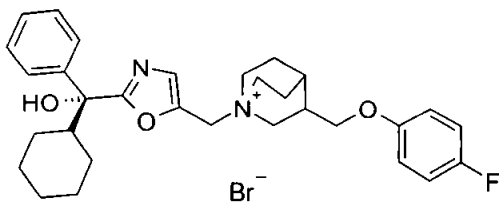
3-(4-Fluoro-fenoximetil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 82 (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.88 min.). $M^+ = 499$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.52 (s, 1 H), 7.38–7.25 (m, 10 H), 7.05–6.98 (m, 2 H), 6.94–6.87 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.05–3.96 (m, 2 H), 3.68 (ddd, 1 H),
10 3.52–3.38 (m, 5 H), 3.21 (ddd, 1 H), 2.71–2.61 (m, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.23–2.03 (m, 3 H), 1.98–1.88 (m, 1 H).

Ejemplo 87

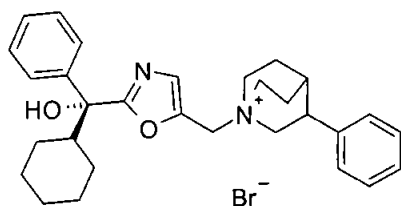
- 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**
- 15



- El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 82 (Enantiómero 1) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.52 min.). $M^+ = 505$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.54–7.49 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.33–7.26 (m, 2 H), 7.24–7.19 (m, 1 H), 7.03–6.96 (m, 2 H), 6.93–6.86 (m, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.04–3.96 (m, 2 H), 3.72–3.64 (m, 1 H), 3.52–3.40 (m, 5 H), 3.19 (ddd, 1 H), 2.70–2.59 (m, 1 H), 2.40 (t, 1 H), 2.26–2.11 (m, 2 H), 2.10–2.01 (m, 2 H), 1.97–1.87 (m, 1 H), 1.77–1.50 (m, 4 H), 1.33–1.01 (m, 6 H).
- 20

Ejemplo 88

1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

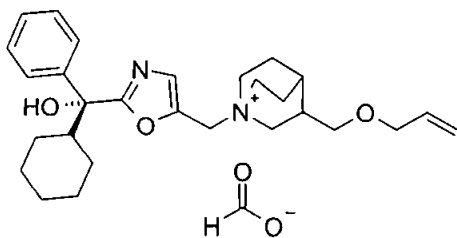


5 Paso 1. 3-Fenilquinuclidina fue preparado a partir de hidrocloreuro de 3-quinuclidinona y bromuro de fenilmagnesio por el Procedimientos análogo al Procedimiento General E. Datos para 3-fenilquinuclidina: LCMS (Método 7, Tr 1.93 min.). $MH^+ = 188$.

10 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.23 min.). $M^+ = 457$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62–7.58 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.45–7.09 (m, 8 H), 5.32–5.12 (m, 2 H), 4.17 (t, 1 H), 3.85 (d, 2 H), 3.74 (dd, 4 H), 3.52–3.42 (m, 1 H), 2.32 (s, 2 H), 2.23–2.11 (m, 3 H), 1.41–1.33 (m, 3 H), 1.28 (d, 4 H), 1.14 (s, 4 H).

Ejemplo 89

3-Aliloximetil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato



20

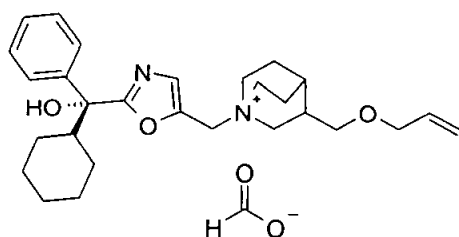
Paso 1. 3-(Aliloximetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de alil bromuro y (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-metanol mediante el procedimiento descrito en el Procedimiento General A. LCMS (Método 7, Tr 0.38 min.). $MH^+ = 182$. Una

porción de este compuesto (0.15 g) fue separada en sus enantiómeros mediante el uso de HPLC quiral Método 3, para dar el Enantiómero 1 (Tiempo de retención = 8.54 min.) (50.8 mg) y el Enantiómero 2 (Tiempo de retención = 11.11 min.) (41 mg), ambos como aceites incoloros.

- 5 Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado (Enantiómero 2) y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.75 min.). $M^+ = 451$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1 H), 7.59–7.52 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.30–7.23 (m, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 5.80 (ddt, 1 H), 5.24–5.13 (m, 2 H), 4.86–4.59 (m, 3 H), 3.94–3.84 (m, 2 H), 3.61–3.46 (m, 2 H), 3.39 (d, 2 H), 3.30 (d, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.24 (s, 2 H), 2.02–1.86 (m, 2 H), 1.80 (t, 3 H), 1.67 (s, 4 H), 1.23 (s, 4 H), 1.17–0.98 (m, 3 H).
- 10

Ejemplo 90

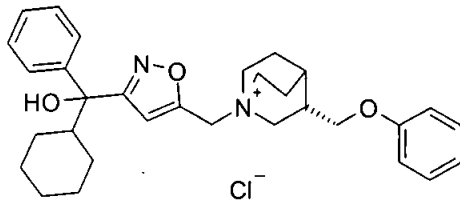
- 15 **3-Aliloximetil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; formato**



- El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 89, Enantiómero 1 y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.84 min.). $M^+ = 451$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1 H), 7.59–7.52 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32–7.26 (m, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 5.82 (ddt, 1 H), 5.26–5.16 (m, 2 H), 4.85–4.66 (m, 3 H), 3.97–3.87 (m, 2 H), 3.63–3.53 (m, 2 H), 3.50–3.24 (m, 4 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.04 (s, 1 H), 1.99 (s, 1 H), 1.92–1.77 (m, 3 H), 1.73 (d, 4 H), 1.33–1.23 (m, 3 H), 1.19–1.06 (m, 3 H).
- 20
- 25

Ejemplo 91

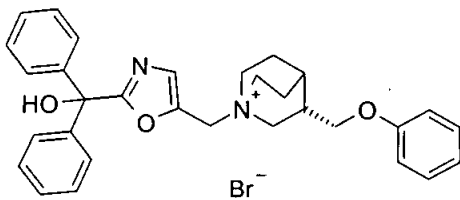
(S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue hecho a partir del Producto intermedio 21, enantiómero 2
5 y el compuesto del Método 2 (Paso 1), Ejemplo 24 mediante la aplicación del
Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr
8.85 min.). $M^+ = 487$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.48 (dd, 2 H), 7.33–7.27 (m,
4 H), 7.24–7.18 (m, 1 H), 6.98–6.91 (m, 3 H), 6.79 (d, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.70 (s,
2 H), 4.09–4.00 (m, 2 H), 3.71–3.63 (m, 1 H), 3.54–3.36 (m, 4 H), 2.60 (t, 1 H),
10 2.24–2.11 (m, 2 H), 2.03–1.86 (m, 3 H), 1.83 (t, 1 H), 1.67 (d, 1 H), 1.59 (s, 4 H),
1.32–1.14 (m, 3 H), 1.15–0.99 (m, 3 H).

Ejemplo 92

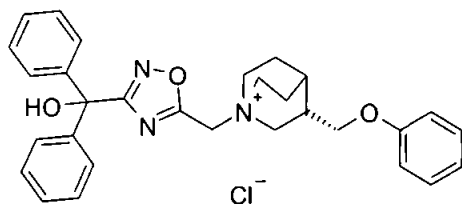
(S)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



El compuesto del título fue hecho a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 24,
Enantiómero 1 y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento
General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.78 min.). $M^+ =$
20 481. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.53 (s, 1 H), 7.39–7.22 (m, 11 H), 7.11 (s, 1
H), 6.96 (dd, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 4.03 (d, 2 H), 3.67–3.55 (m, 1 H), 3.50–3.32 (m, 5
H), 3.22–3.13 (m, 1 H), 2.62–2.54 (m, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.94 (d, 2
H), 1.82 (t, 1 H).

Ejemplo 93

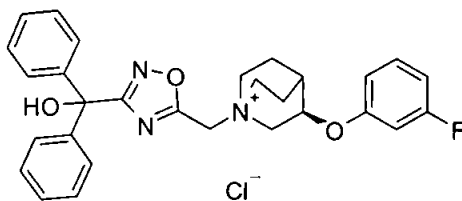
(S)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



- 5 El compuesto del título fue hecho a partir del compuesto del Paso 1 Ejemplo 24, Enantiómero 1 y el Producto intermedio 22 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.97 min.). $M^+ = 482$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40–7.36 (m, 4 H), 7.33–7.24 (m, 8 H), 7.15 (s, 1 H), 6.99–6.93 (m, 3 H), 4.97 (s, 2 H), 4.12–4.02 (m, 2 H), 3.83 (t, 1 H), 3.66–3.59 (m, 4 H), 3.42 (dd, 1 H), 2.69–2.57 (m, 1 H), 2.18 (d, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 1.98 (s, 2 H), 1.95–1.77 (m, 1 H).

Ejemplo 94

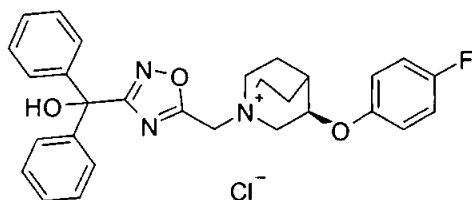
- 15 **(R)-3-(3-Fluoro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro**



- El compuesto del título fue hecho a partir del Producto intermedio 24 y el Producto intermedio 22 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.91 min.). $M^+ = 486$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40–7.35 (m, 5 H), 7.34–7.25 (m, 7 H), 7.15 (s, 1 H), 6.92–6.80 (m, 3 H), 5.11–4.99 (m, 2 H), 4.98 (s, 1 H), 4.16–4.07 (m, 1 H), 3.71–3.50 (m, 4 H), 2.47 (s, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.12–2.02 (m, 1 H), 2.00–1.83 (m, 2 H).

Ejemplo 95

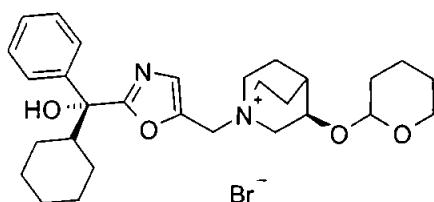
(R)-3-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue hecho a partir del Producto intermedio 23 y el Producto intermedio 22 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.94 min.). $M^+ = 486$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.38 (dd, 4 H), 7.35–7.26 (m, 6 H), 7.22–7.13 (m, 3 H), 7.03–6.96 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.89 (s, 1 H), 4.12–4.03 (m, 1 H), 3.70–3.49 (m, 5 H), 2.43 (s, 1 H), 2.17 (s, 1 H), 2.12–2.00 (m, 1 H), 1.98–1.82 (m, 2 H).

Ejemplo 96

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



Paso 1. Una solución de R-quinuclidinol (1.5 g) en DCM (30 mL) fue tratada con ácido metanosulfónico (1.19 g) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1.98 g) y agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue vertida en solución de carbonato de potasio saturada acuosa y extraída con etil acetato. El extracto orgánico fue lavado con salmuera, secado (MgSO_4), filtrado y evaporado al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0–10% [2M NH_3 -MeOH] – DCM) dio 3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (2.1 g, 84%) como un aceite de color heno pálido.

Paso 2. El compuesto del título (35 mg, 33%) fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 por Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 7, Tr 7.95 min.). $M^+ = 481$. ^1H NMR (400

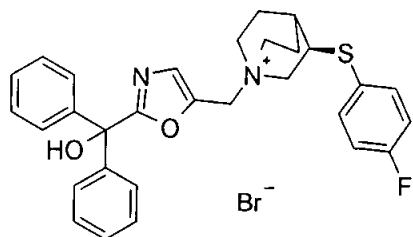
MHz, DMSO- d_6): δ 7.50–7.45 (m, 3 H), 7.35–7.28 (m, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 4.68–4.60 (m, 3 H), 4.16–4.10 (m, 1 H), 3.74–3.66 (m, 1 H), 3.49–3.39 (m, 2 H), 2.30–2.19 (m, 2 H), 2.12–1.86 (m, 2 H), 1.64 (s, 7 H), 1.46 (s, 5 H), 1.39 (s, 5 H), 1.30–1.13 (m, 3 H), 1.16–0.92 (m, 3 H).

5

Ejemplo 97

(R)-3-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

10



Paso 1. (R)-3-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y 4-fluoro bencenotiol por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento General C2. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 7.52–7.44 (m, 2 H), 7.12–7.03 (m, 2 H), 3.58 (ddt, 1 H), 3.50–3.40 (m, 1 H), 3.13–2.89 (m, 4 H), 2.83–2.73 (m, 1 H), 2.30–2.17 (m, 1 H), 1.96–1.84 (m, 2 H), 1.80–1.70 (m, 1 H), 1.69–1.54 (m, 1 H).

20

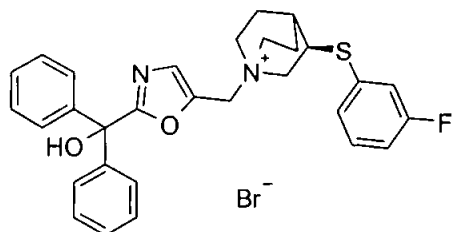
Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.05 min.). $M^+ = 501$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 7.53–7.47 (m, 3 H), 7.37–7.28 (m, 10 H), 7.14–7.07 (m, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.85–3.72 (m, 2 H), 3.54–3.31 (m, 5 H), 3.24 (ddd, 1 H), 2.48–2.38 (m, 1 H), 2.21–2.17 (m, 1 H), 2.15–2.06 (m, 1 H), 2.01–1.91 (m, 2 H).

25

Ejemplo 98

(R)-3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

30



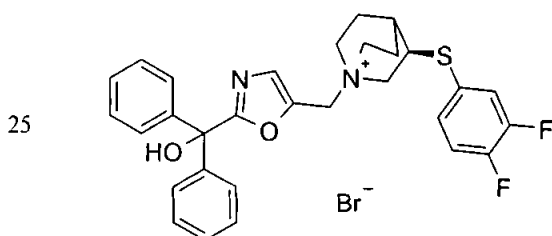
5

Paso 1. (R)-3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y 3-fluoro bencenotiol por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento General C2. ¹H NMR (300 MHz, CH₃OH-d₄): δ 7.33 (td, 1 H), 7.22–7.13 (m, 2 H), 7.01–6.93 (m, 1 H), 3.75 (ddt, 1 H), 3.58–3.48 (m, 1 H), 3.12–2.92 (m, 4 H), 2.88–2.78 (m, 1 H), 2.26–2.15 (m, 1 H), 2.02–1.78 (m, 3 H), 1.70–1.57 (m, 1 H).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.02 min.). M+ = 501. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 7.47 (s, 1 H), 7.37–7.27 (m, 12 H), 7.24–7.19 (m, 2 H), 7.05 (tdd, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.96–3.89 (m, 2 H), 3.89–3.84 (m, 1 H), 3.55–3.32 (m, 3 H), 3.26–3.23 (m, 1 H), 2.43–2.34 (m, 1 H), 2.26–2.22 (m, 1 H), 2.16–2.07 (m, 1 H), 2.07–2.01 (m, 1 H), 2.01–1.88 (m, 1 H).

20 Ejemplo 99

(R)-3-(3,4-Difluoro-fenilsulfanil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



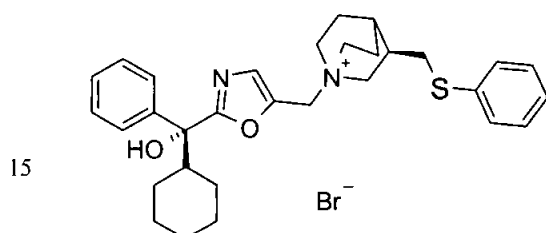
Paso 1. (R)-3-(3,4-Difluoro-fenilsulfanil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y 3,4-difluoro 30 bencenotiol por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento General C2. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.27–7.19 (m, 1 H), 7.19–7.07 (m, 2 H), 3.57–3.41 (m, 2 H), 3.08–2.72 (m, 5 H), 2.27–2.13 (m, 1 H), 1.99–1.82 (m, 2 H), 1.80–1.53

(m, 2 H).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.20 min.). M+ = 519. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 7.48–7.41 (m, 2 H), 7.36–7.25 (m, 12 H), 4.59 (s, 2 H), 3.85 (d, 2 H), 3.51–3.33 (m, 5 H), 2.41–2.39 (m, 1 H), 2.22 (d, 1 H), 2.13–2.10 (m, 1 H), 2.05–1.91 (m, 2 H).

Ejemplo 100

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

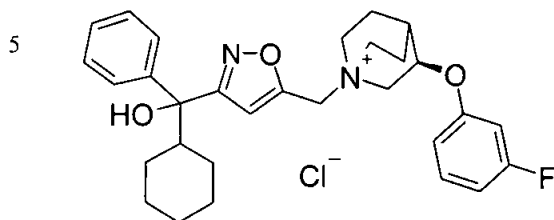


Paso 1. (R)-3-fenilsulfanilmetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (R)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (D)-tartrato y tiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el Paso 1 Ejemplo 43. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.23 (4H, m), 7.20–7.12 (1H, m), 3.18–3.07 (1H, m), 3.04–2.91 (2H, m), 2.89–2.70 (4H, m), 2.52–2.43 (1H, m), 1.90–1.80 (2H, m), 1.74–1.59 (2H, m), 1.55–1.35 (2H, m).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.72 min.). M+ = 503 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 7.58 (d, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.39–7.26 (m, 7 H), 7.23 (d, 1 H), 5.23–5.03 (m, 2 H), 4.10 (d, 1 H), 3.78 (d, 3 H), 3.69 (s, 1 H), 3.55 (s, 1 H), 3.34–3.27 (m, 1 H), 2.99–2.90 (m, 2 H), 2.32 (s, 1 H), 2.22 (s, 2 H), 2.10–1.98 (m, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.73 (d, 1 H), 1.67 (m, 3H), 1.36–1.27 (m, 3 H), 1.18–1.06 (m, 3 H).

Ejemplo 101

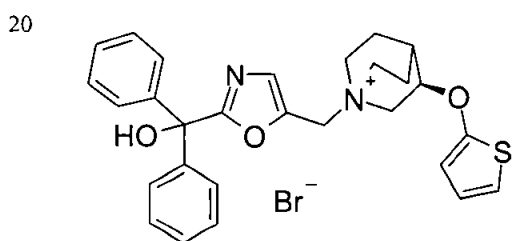
(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 24 y el
10 Producto intermedio 21, Enantiómero 2 mediante la aplicación del Procedimiento
General F. Datos para el compuesto del título LCMS (Método 6, Tr 8.70 min.). $M^+ = 491$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.49 (dd, 2 H), 7.40–7.29 (m, 3 H), 7.25–7.20 (m, 1 H), 6.93–6.79 (m, 4 H), 5.90 (s, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.49 (d, 4 H), 2.43 (s, 1 H), 2.26–2.10 (m, 2 H), 2.07–1.98 (m, 1 H), 1.95–1.82
15 (m, 2 H), 1.69 (d, 1 H), 1.59 (s, 4 H), 1.28–1.14 (m, 3 H), 1.10–0.98 (m, 3 H).

Ejemplo 102

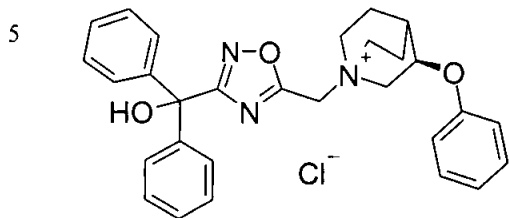
(R)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-2-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



25 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 32 y el
Producto intermedio 8 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos
para el compuesto del título LCMS (Método 6, Tr 7.38 min.). $M^+ = 473$. ^1H NMR (400
MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.54 (s, 1 H), 7.39–7.24 (m, 10 H), 7.12 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1 H),
6.77 (dd, 1 H), 6.41 (dd, 1 H), 4.76–4.70 (m, 3 H), 3.84 (ddd, 1 H), 3.56–3.34 (m, 6
30 H), 2.16–1.94 (m, 2 H), 1.87 (d, 2 H).

Ejemplo 103

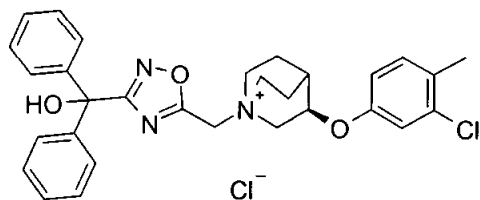
(R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir de R-3-fenoxiquinuclidina y el
10 Producto intermedio 22 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos
para el compuesto del título LCMS (Método 6, Tr 7.76 min.). $M^+ = 468$. $^1\text{H NMR}$ (400
MHz, DMSO-d_6): δ 7.39–7.26 (m, 12 H), 7.13 (s, 1 H), 7.03–6.98 (m, 1 H), 6.97–
6.94 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.93 (s, 1 H), 4.13–4.04 (m, 1 H), 3.60 (dd, 5 H), 2.45
(s, 1 H), 2.19 (s, 1 H), 2.10–2.01 (m, 1 H), 2.00–1.83 (m, 2 H).

15 **Ejemplo 104**

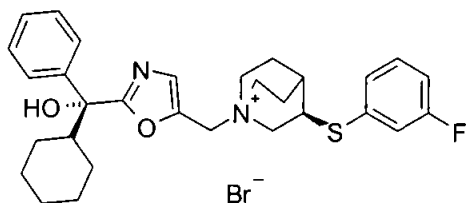
(R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el
20 compuesto del Paso 1, Ejemplo 59 mediante la aplicación del Procedimiento
General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.57 min.). $M^+ =$
516. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.39–7.34 (m, 4 H), 7.34–7.25 (m, 7 H), 7.12
(s, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.95 (s, 1 H), 4.11–4.02 (m, 1
H), 3.70–3.50 (m, 5 H), 2.44 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15 (s, 1 H), 2.10–1.99 (m, 1
25 H), 1.98–1.83 (m, 2 H).

Ejemplo 105

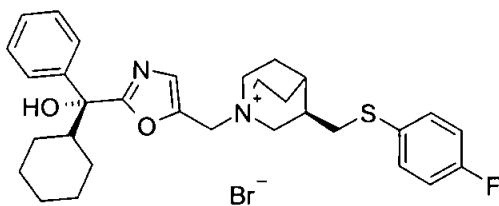
(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 14 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 98 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.62 min.). M+ = 507. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50–7.37 (m, 4 H), 7.34–7.19 (m, 5 H), 7.17–7.11 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.67–4.56 (m, 2 H), 4.10 (t, 1 H), 3.96–3.88 (m, 1 H), 3.53–3.31 (m, 4 H), 3.30–3.23 (m, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 2.16 (s, 2 H), 2.02 (d, 2 H), 1.94–1.85 (m, 1 H), 1.69 (s, 1 H), 1.65–1.50 (m, 3 H), 1.29–0.89 (m, 6 H).

Ejemplo 106

- 15 **(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**



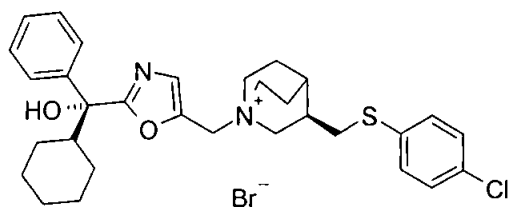
- Paso 1. (R)-3-(4-Fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (R)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (D)-tartrato y 4-fluorotiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el Paso 1 Ejemplo 43. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.30 (2H, m), 7.05–6.93 (2H, m), 3.15–3.03 (1H, m), 3.00–2.70 (6H, m), 2.49–2.40 (1H, m), 1.89–1.74 (2H, m), 1.72–1.58 (2H, m), 1.55–1.35 (2H, m).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento

General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.81 min.). $M^+ = 521$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.60–7.55 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42–7.35 (m, 2 H), 7.31 (t, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 7.06–6.99 (m, 2 H), 5.20–5.07 (m, 2 H), 4.16–4.08 (m, 1 H), 3.87 (t, 1 H), 3.73 (d, 3 H), 3.63–3.54 (m, 1 H), 3.38 (dd, 1 H),
 5 2.97–2.84 (m, 2 H), 2.32 (s, 1 H), 2.21 (d, 2 H), 2.01 (s, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.73 (d, 1 H), 1.65 (d, 4 H), 1.35–1.24 (m, 3 H), 1.17–1.07 (m, 2 H).

Ejemplo 107

(R)-3-(4-Cloro-fenilsulfanilmetil)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



Paso 1. (R)-3-(4-Cloro-fenilsulfanilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (R)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (D)-tartrato y 4-clorotiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el
 15 Paso 1 Ejemplo 43. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30–7.20 (4H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 3.03–2.70 (6H, m), 2.50–2.38 (1H, m), 1.89–1.78 (2H, m), 1.73–1.59 (2H, m), 1.55–1.35 (2H, m).

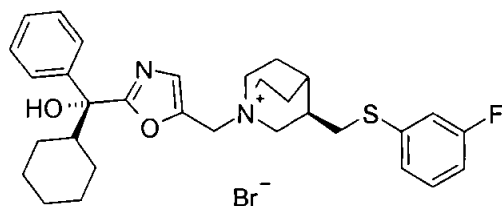
Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento
 20 General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.17 min.). $M^+ = 537$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.59–7.54 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.32–7.25 (m, 6 H), 7.24–7.18 (m, 1 H), 5.15–5.04 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 3.90–3.66 (m, 4 H), 3.57 (d, 1 H), 3.41 (dd, 1 H), 3.02–2.88 (m, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 2.28–2.15 (m, 3 H), 2.02 (d, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 1.72 (d, 1 H), 1.36–1.23 (m, 4 H), 1.19–1.04 (m, 3 H).

25

Ejemplo 108

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

160



Paso 1. (R)-3-(3-Fluoro-fenilsulfanilmetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (R)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (D)-tartrato y 3-fluorotiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el

5 Paso 1 Ejemplo 43. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28–7.16 (1H, m), 7.10–6.95 (2H, m), 6.89–6.80 (1H, m), 3.18–3.08 (1H, m), 3.05–2.91 (2H, m), 2.90–2.72 (4H, m), 2.52–2.43 (1H, m), 1.91–1.80 (2H, m), 1.75–1.60 (2H, m), 1.56–1.35 (2H, m).

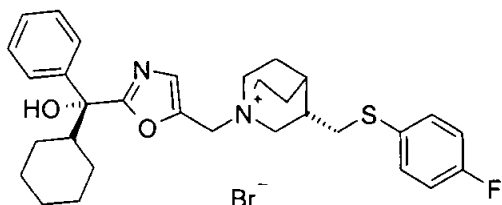
Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento

10 General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.83 min.). $\text{M}^+ = 521$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.59–7.54 (m, 2 H), 7.51–7.45 (m, 1 H), 7.37–7.21 (m, 3 H), 7.26–7.18 (m, 1 H), 7.10 (ddd, 1 H), 7.03–6.98 (m, 1 H), 6.91 (tdd, 1 H), 5.17–5.04 (m, 2 H), 4.19 (d, 1 H), 3.87–3.71 (m, 4 H), 3.62–3.52 (m, 1 H), 3.44–3.36 (m, 1 H), 3.06–2.91 (m, 2 H), 2.27 (d, 3 H), 2.03 (d, 3 H), 1.87 (s, 3 H),

15 1.72 (d, 1 H), 1.37–1.23 (m, 4 H), 1.20–1.04 (m, 3 H).

Ejemplo 109

(S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



Paso 1. (S)-3-(4-Fluoro-fenilsulfanilmetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (L)-tartrato y 4-fluorotiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el

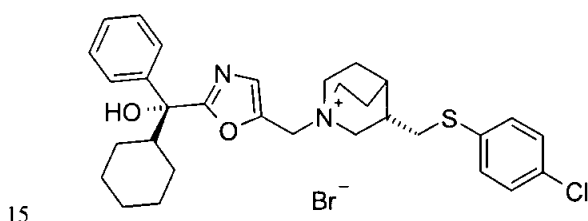
Paso 1 Ejemplo 43. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.30 (2H, m), 7.05–6.95 (2H,

m), 3.15–3.03 (1H, m), 2.98–2.70 (6H, m), 2.50–2.41 (1H, m), 1.89–1.74 (2H, m), 1.70–1.59 (2H, m), 1.55–1.35 (2H, m).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.82 min.). $M^+ = 521$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.61–7.54 (m, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 7.42–7.36 (m, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.06–6.97 (m, 2 H), 5.19 (d, 1 H), 5.09 (d, 1 H), 3.92–3.73 (m, 3 H), 3.69 (s, 1 H), 3.55 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 2.95–2.87 (m, 2 H), 2.33 (s, 1 H), 2.18 (s, 2 H), 2.02 (d, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.73 (d, 2 H), 1.36–1.19 (m, 4 H), 1.22–1.06 (m, 3 H).

Ejemplo 110

(S)-3-(4-Cloro-fenilsulfanilmetil)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



Paso 1. (S)-3-(4-Cloro-fenilsulfanilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (L)-tartrato y 4-clorotiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el Paso 1 Ejemplo 43. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30–7.20 (4H, m), 3.17–3.09 (1H, m), 3.02–2.60 (6H, m), 2.50–2.42 (1H, m), 1.90–1.79 (2H, m), 1.72–1.60 (2H, m), 1.55–1.35 (2H, m).

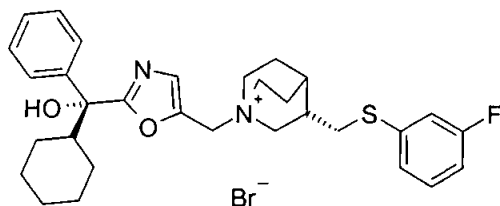
20

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.19 min.). $M^+ = 537$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.56 (d, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.29 (dd, 6 H), 7.21 (s, 1 H), 5.15 (d, 1 H), 5.07 (d, 1 H), 3.80 (d, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 3.52 (d, 1 H), 3.37 (d, 1 H), 2.99–2.88 (m, 2 H), 2.32 (s, 2 H), 2.19 (s, 2 H), 2.09–1.94 (m, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 1.73 (d, 2 H), 1.37–1.21 (m, 4 H), 1.19–1.08 (m, 3 H).

25

Ejemplo 111

(S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

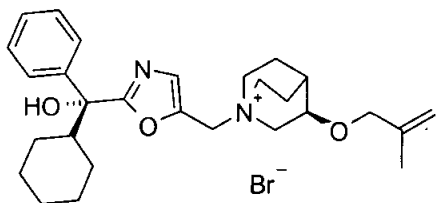


5 Paso 1. (S)-3-(3-Fluoro-fenilsulfanilmetil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil éster sal de (L)-tartrato y 3-fluorotiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el Paso 1 Ejemplo 43. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29–7.20 (1H, m), 7.10–7.05 (1H, m), 7.03–7.00 (1H, m), 6.89–6.82 (1H, m), 3.20–3.10 (1H, m), 3.05–2.92 (2H, m), 10 2.90–2.73 (4H, m), 2.51–2.44 (1H, m), 1.90–1.80 (2H, m), 1.73–1.60 (2H, m), 1.56–1.38 (2H, m).

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.89 min.). M+ = 521. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 7.56–7.51 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.27 (t, 3 H), 7.24–7.16 (m, 1 H), 7.10–7.03 (m, 1 H), 7.01–6.96 (m, 1 H), 6.89 (td, 1 H), 5.08 (q, 2 H), 3.78 (t, 4 H), 3.70 (s, 1 H), 3.48 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 3.02–2.89 (m, 2 H), 2.30 (s, 2 H), 2.27–2.14 (m, 3 H), 2.00 (d, 2 H), 1.84 (d, 2 H), 1.70 (d, 1 H), 1.33–1.16 (m, 4 H), 1.17–1.02 (m, 3 H).

Ejemplo 112

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(2-metil-aliloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



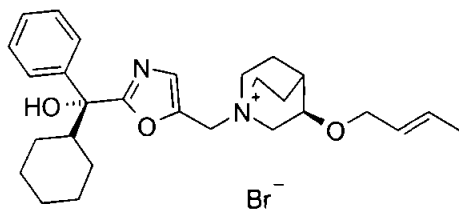
Paso 1. (R)-3-(2-Metil-aliloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 3-(R)-quinuclidinol y 3-bromo-2-metil-propeno mediante la aplicación del Procedimiento General A. LCMS (Método 7, Tr 1.82 min.). $MH^+ = 182.12$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes
5 mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.15 min.). $M^+ = 451$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.48 (d, 3 H), 7.37–7.29 (m, 2 H), 7.27–7.21 (m, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 4.94 (dd, 1 H), 4.87 (d, 1 H), 4.68–4.58 (m, 2 H), 3.93–3.76 (m, 3 H), 3.64–3.56 (m, 1 H), 3.40 (t, 1 H), 3.30–3.13 (m, 4 H), 2.33 (s, 1 H), 2.26
10 (t, 1 H), 2.02–1.89 (m, 2 H), 1.85–1.47 (m, 6 H), 1.40 (s, 3 H), 1.28–0.91 (m, 6 H).

1164

Ejemplo 113

(R)-3-[[[(E)-But-2-enil]oxi]-1-[2-[(R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil]-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

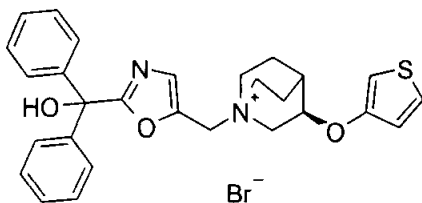


- 5 Paso 1. (R)-3-[[[(E)-But-2-enil]oxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de 3-(R)-quinuclidinol y (E)-1-bromo-but-2-eno mediante la aplicación del Procedimiento General A. LCMS (Método 7, Tr 1.93 min.). $MH^+ = 182.12$.

- Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.05 min.). $M^+ = 451$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.45–7.40 (m, 3 H), 7.29 (t, 2 H), 7.23–7.16 (m, 1 H), 6.06–6.01 (m, 1 H), 5.69–5.57 (m, 1 H), 5.50–5.41 (m, 1 H), 4.63–4.53 (m, 2 H), 3.90–3.78 (m, 3 H), 3.59–3.50 (m, 1 H), 3.40–3.27 (m, 1 H), 3.25–3.16 (m, 3 H), 3.15–3.05 (m, 1 H), 2.31–2.21 (m, 1 H), 2.20 (d, 1 H), 1.97–1.83 (m, 2 H), 1.71–1.48 (m, 9 H), 1.27–0.89 (m, 6 H).

Ejemplo 114

(R)-1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



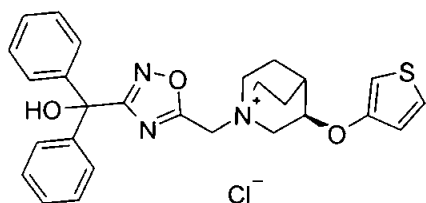
20

El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 8 y el Producto intermedio 33 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.40 min.). $M^+ = 473$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.53 (s, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.39–7.30 (m, 8 H), 7.30–

7.23 (m, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.64 (dd, 1 H), 4.76–4.68 (m, 3 H), 3.84 (dd, 1 H), 3.50–3.31 (m, 5 H), 2.45 (s, 1 H), 2.12–1.94 (m, 1 H), 1.92–1.79 (m, 2 H).

5 Ejemplo 115

(R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

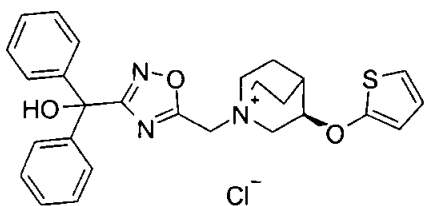


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el
 10 Producto intermedio 33 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.77 min.). $M^+ = 474$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.50 (dd, 1 H), 7.40–7.26 (m, 10 H), 7.15 (s, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.68 (dd, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 4.13–4.04 (m, 1 H), 3.73–3.49 (m, 6 H), 2.19–1.97 (m, 2 H), 1.98–1.82 (m, 2 H).

15

Ejemplo 116

(R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-2-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

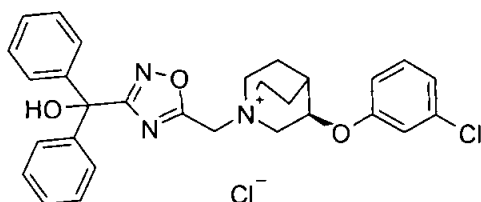


20 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el Producto intermedio 32 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.65 min.). $M^+ = 474$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40–7.26 (m, 10 H), 7.16 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.77

(dd, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 5.11–5.02 (m, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 4.09 (ddd, 1 H), 3.79–3.46 (m, 6 H), 2.15 (d, 1 H), 2.10–1.99 (m, 1 H), 1.96–1.84 (m, 2 H).

Ejemplo 117

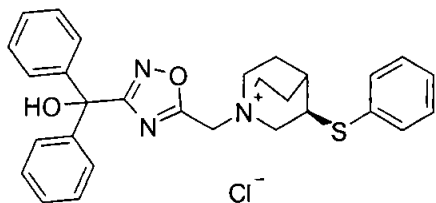
- 5 (R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



- El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 62 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.26 min.). $M^+ = 502$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40–7.26 (m, 11 H), 7.13 (s, 1 H), 7.09–7.06 (m, 2 H), 6.97–6.93 (m, 1 H), 5.10–4.96 (m, 2 H), 4.14–4.05 (m, 1 H), 3.72–3.50 (m, 6 H), 2.46 (s, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.10–2.01 (m, 1 H), 1.99–1.82 (m, 2 H).

15 Ejemplo 118

- (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

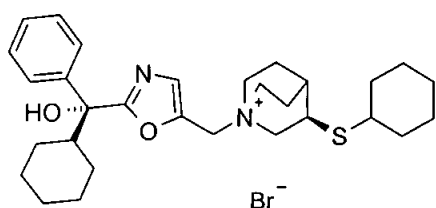


- Paso 1. (R)-3-(fenilsulfanil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y tiofenol por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento C2. LCMS (Método 7, Tr 2.17 min.). $MH^+ = 220.1$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 22 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.96 min.). $M^+ = 484$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44–7.26 (15 H, m), 7.16–7.11 (1 H, m), 4.99 (2 H, s), 4.15–4.07 (1 H, m), 4.05–3.97 (1 H, m), 3.69–3.51 (5 H, m), 2.26–2.15 (2 H, m), 2.09–1.99 (2 H, m), 1.98–1.87 (1 H, m).

Ejemplo 119

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-ciclohexilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



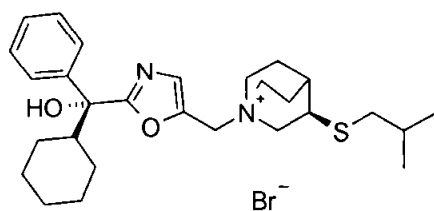
Paso 1. (R)-3-(Ciclohexilsulfanil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y ciclohexil mercaptano por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento C2. LCMS (Método 7, Tr 2.25 min.). $\text{MH}^+ = 226.16$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.03 min.). $M^+ = 495$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.47 (d, 3 H), 7.34–7.29 (m, 2 H), 7.26–7.21 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.64–4.51 (m, 2 H), 3.83–3.72 (m, 1 H), 3.48–3.34 (m, 4 H), 3.31–3.21 (m, 1 H), 3.06 (ddd, 1 H), 2.78 (td, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 2.12–2.02 (m, 2 H), 1.97 (t, 2 H), 1.92–1.81 (m, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.67–1.50 (m, 5 H), 1.37–1.03 (m, 7 H), 1.03–0.92 (m, 2 H).

Ejemplo 120

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-isobutilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

168

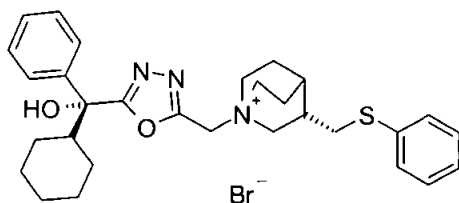


Paso 1. (R)-3-(Isobutilsulfanil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano fue preparado a partir de ácido metanosulfónico (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster y isobutil mercaptano por analogía con el procedimiento descrito en el Procedimiento C2. LCMS (Método 7, Tr 2.31 min.). $MH^+ = 200.14$.

Paso 2. El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto antes mencionado y el Producto intermedio 14 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.56 min.). $M^+ = 469$. ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3-d$): δ 7.60–7.55 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.33 (t, 2 H), 7.27–7.20 (m, 1 H), 5.18–5.02 (m, 2 H), 4.49–4.40 (m, 1 H), 4.17–4.05 (m, 2 H), 3.91–3.82 (m, 1 H), 3.81–3.70 (m, 1 H), 3.33–3.22 (m, 2 H), 2.92 (ddd, 1 H), 2.40 (d, 2 H), 2.30 (s, 2 H), 2.22–2.00 (m, 3 H), 1.92–1.81 (m, 1 H), 1.77 (dq, 2 H), 1.70–1.59 (m, 2 H), 1.41–1.09 (m, 7 H), 0.97 (dd, 6 H).

15 Ejemplo 121

(S)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

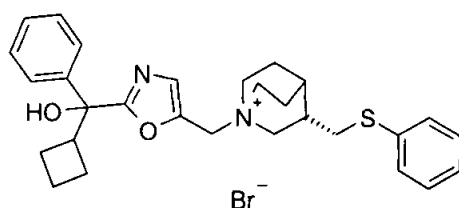


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 18 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 43 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.65 min.). $M^+ = 504$. ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3-d$): δ 7.39–7.27 (m, 6 H), 7.26–7.16 (m, 4 H), 5.59 (s, 1 H), 5.15–5.06 (m, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 4.04–3.83 (m, 4 H), 3.70–3.62 (m, 1 H),

3.54–3.46 (m, 1 H), 3.11–2.96 (m, 2 H), 2.37–2.19 (m, 3 H), 2.14–2.05 (m, 2 H), 1.91–1.71 (m, 4 H), 1.85–1.38 (m, 2 H), 1.41–1.23 (m, 3 H), 1.21–1.01 (m, 3 H).

Ejemplo 122

- 5 (S)-1-[2-(Ciclobutil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

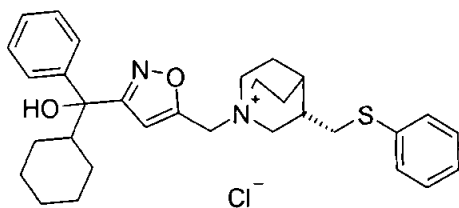


- El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 15 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 43 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.06 min.). M+ = 475. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 7.45 (s, 1 H), 7.41–7.29 (m, 6 H), 7.28 (d, 1 H), 7.26–7.15 (m, 3 H), 5.00–4.79 (m, 2 H), 3.88–3.66 (m, 4 H), 3.52–3.41 (m, 1 H), 3.38–3.25 (m, 2 H), 3.03–2.94 (m, 2 H), 2.41–2.15 (m, 3 H), 2.13–1.88 (m, 4 H), 1.85–1.70 (m, 5 H), 1.64–1.55 (m, 1 H).

15

Ejemplo 123

- (S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

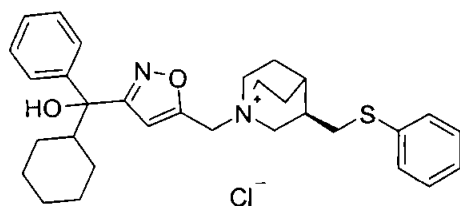


- 20 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 21, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 43 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.04 min.). M+ = 503. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 7.56–7.51 (m, 2 H), 7.37–7.26

(m, 5 H), 7.27–7.17 (m, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 5.31–5.13 (m, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 3.94–3.70 (m, 4 H), 3.58–3.49 (m, 1 H), 3.43 (dd, 1 H), 3.06–2.95 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.07–1.98 (m, 2 H), 1.83 (s, 5 H), 1.73 (s, 2 H), 1.36–1.05 (m, 6 H).

5 Ejemplo 124

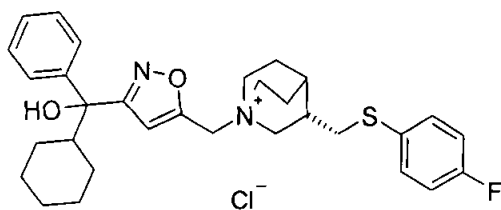
(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 21, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 100 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.07 min.). $M^+ = 503$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.54 (d, 2 H), 7.37–7.25 (m, 6 H), 7.28–7.16 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 5.35 (d, 1 H), 5.09 (d, 1 H), 3.96–3.70 (m, 5 H), 3.56 (s, 1 H), 3.45 (s, 1 H), 3.07–2.94 (m, 2 H), 2.23 (s, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.84 (s, 2 H), 1.73 (s, 1 H), 1.35–1.21 (m, 4 H), 1.19–1.01 (m, 4 H).

Ejemplo 125

(S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

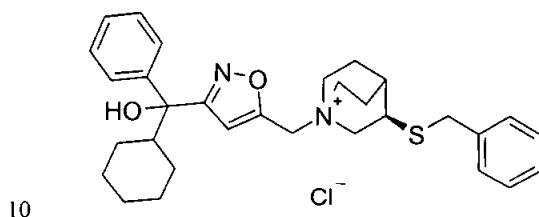


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 21, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 109 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr

9.15 min.). $M^+ = 521$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.52 (d, 2 H), 7.37 (dd, 2 H), 7.28 (d, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 7.03–6.97 (m, 3 H), 5.27 (d, 1 H), 5.17 (d, 1 H), 3.91 (t, 1 H), 3.81 (d, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.59 (d, 1 H), 3.44 (d, 1 H), 2.97–2.88 (m, 2 H), 2.22 (d, 4 H), 2.06–1.96 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.72 (s, 1 H), 1.63 (s, 1 H), 1.32–1.13 (m, 3 H), 1.15–1.03 (m, 3 H).

Ejemplo 126

(R)-3-Bencilsulfanil-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

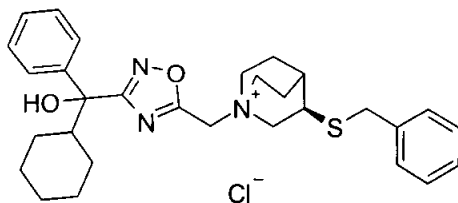


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 21, Enantiómero 2 y (R)-3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (Procedimiento General C2) mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 9.09 min.). $M^+ = 503$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.55–7.50 (m, 2 H), 7.34–7.25 (m, 7 H), 7.19 (d, 1 H), 7.03–6.97 (m, 1 H), 5.26 (d, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 4.22–4.13 (m, 2 H), 3.85–3.71 (m, 4 H), 3.44–3.36 (m, 1 H), 3.19–3.12 (m, 1 H), 3.06 (dd, 1 H), 2.26 (d, 3 H), 2.04–1.92 (m, 2 H), 1.85 (d, 2 H), 1.76 (s, 4 H), 1.36–1.22 (m, 3 H), 1.14–1.04 (m, 3 H).

20

Ejemplo 127

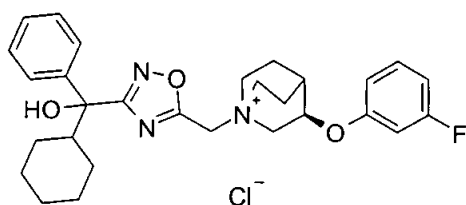
(R)-3-Bencilsulfanil-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y (R)-(3-bencilsulfanil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (Procedimiento General C2) mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.89 min.). $M^+ = 504$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.48–7.42 (m, 2 H), 7.35–7.24 (m, 5 H), 7.25–7.17 (m, 3 H), 5.56 (d, 1 H), 5.04 (d, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.31–4.19 (m, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 4.16–3.96 (m, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.51 (s, 1 H), 3.26 (d, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.09–1.99 (m, 2 H), 1.92 (d, 2 H), 1.76 (d, 1 H), 1.62 (d, 2 H), 1.39–1.18 (m, 3 H), 1.20–1.06 (m, 3 H).

10 Ejemplo 128

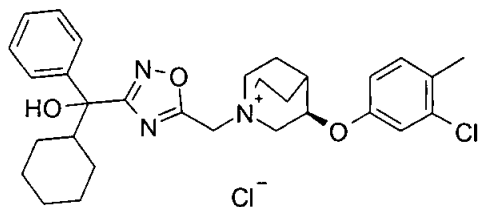
(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el Producto intermedio 24 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.62 min.). $M^+ = 492$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.46–7.41 (m, 2 H), 7.31–7.25 (m, 1 H), 7.29–7.15 (m, 3 H), 6.74 (td, 1 H), 6.68–6.59 (m, 2 H), 5.66 (d, 1 H), 5.09 (d, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.74–4.64 (m, 1 H), 4.48–4.31 (m, 1 H), 4.09 (t, 2 H), 3.63–3.47 (m, 2 H), 2.49 (s, 1 H), 2.34–2.15 (m, 2 H), 2.11–1.94 (m, 2 H), 1.71 (s, 2 H), 1.62 (d, 3 H), 1.35–1.14 (m, 3 H), 1.16–1.05 (m, 3 H).

Ejemplo 129

(R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

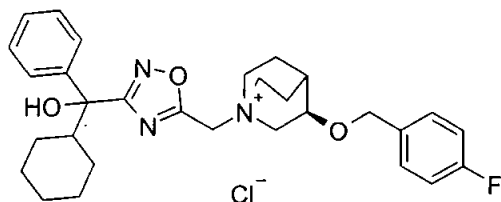


El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 59 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr
 5 9.31 min.). $M^+ = 522$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.44 (d, 2 H), 7.27–7.12 (m, 4 H), 6.90 (d, 1 H), 6.70 (dd, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 5.08 (d, 1 H), 4.83–4.74 (m, 2 H), 4.68–4.59 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.11–4.02 (m, 2 H), 3.63–3.45 (m, 2 H), 2.48 (s, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.28–2.15 (m, 2 H), 2.08 (s, 2 H), 2.05–1.91 (m, 1 H), 1.74 (s, 1 H), 1.69–1.55 (m, 4 H), 1.34–1.22 (m, 3 H), 1.24–1.08 (m, 2 H).

10

Ejemplo 130

(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



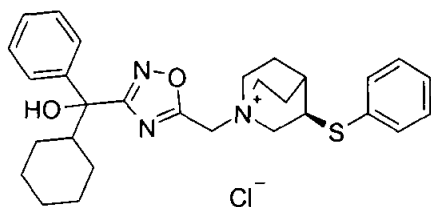
El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 32 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr
 8.76 min.). $M^+ = 506$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.44–7.39 (m, 2 H), 7.30–7.24 (m, 2 H), 7.27–7.13 (m, 3 H), 7.08–6.99 (m, 2 H), 5.60 (d, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.47 (d, 2 H), 4.36–4.23 (m, 2 H), 4.02 (d, 4 H), 3.51–3.37 (m, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.26–2.16 (m, 2 H), 2.09–1.89 (m, 3 H), 1.73 (d, 1 H), 1.61 (s, 2 H), 1.39–1.21 (m, 3 H), 1.17–1.04 (m, 3 H).

20

174

Ejemplo 131

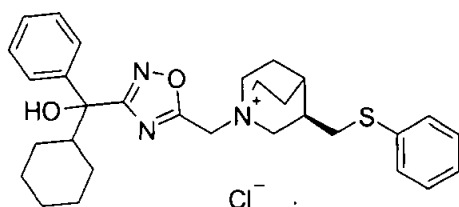
(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



- 5 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 118 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.76 min.). $M^+ = 490$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.49–7.37 (m, 4 H), 7.42–7.21 (m, 3 H), 7.22 (dd, 3 H), 5.65 (d, 1 H), 5.17 (d, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 4.36 (s, 1 H), 10 4.14 (s, 1 H), 4.04 (d, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.25 (s, 2 H), 2.19–2.06 (m, 2 H), 2.06–1.97 (m, 2 H), 1.76 (d, 1 H), 1.61 (s, 2 H), 1.39–1.18 (m, 3 H), 1.20–1.08 (m, 3 H).

Ejemplo 132

- 15 **(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro**

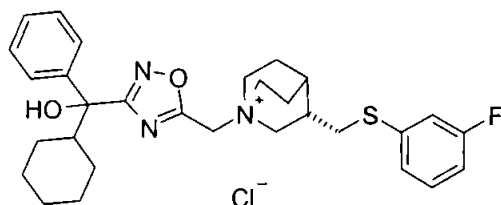


- 20 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 100 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.85 min.). $M^+ = 504$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.48–7.43 (m, 2 H), 7.39–7.27 (m, 4 H), 7.26–7.16 (m, 4 H), 5.59 (d, 1 H), 5.22 (d, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.06–3.91 (m, 4 H), 3.86–3.78 (m, 1 H), 3.69–3.62 (m, 1 H), 3.09–2.95 (m, 2 H), 2.35–2.19

(m, 3 H), 2.07 (d, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 1.74 (d, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.35–1.16 (m, 3 H), 1.18–1.03 (m, 3 H).

Ejemplo 133

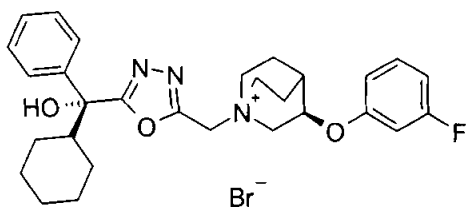
- 5 **(S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro**



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 111 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 10 9.01 min.). $M^+ = 522$. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d): δ 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.29–7.09 (m, 4 H), 7.04 (dt, 1 H), 6.91 (td, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 5.04 (d, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.11–3.99 (m, 3 H), 3.92 (d, 1 H), 3.81–3.72 (m, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.13–2.99 (m, 2 H), 2.38–2.17 (m, 3 H), 2.13–2.07 (m, 2 H), 1.95–1.83 (m, 2 H), 15 1.68–1.54 (m, 4 H), 1.34–1.16 (m, 3 H), 1.18–0.99 (m, 3 H).

Ejemplo 134

- (R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro**



20

El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 18 y el Producto intermedio 24 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.28 min.). $M^+ = 492$. ^1H NMR

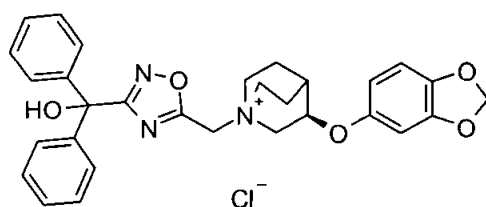
176

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.49–7.44 (m, 2 H), 7.39–7.24 (m, 5 H), 6.91–6.78 (m, 3 H), 6.43 (s, 1 H), 4.99–4.90 (m, 3 H), 4.00 (dd, 1 H), 2.45 (s, 1 H), 2.27 (t, 1 H), 2.15 (s, 2 H), 2.10–2.00 (m, 1 H), 1.98–1.82 (m, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.68–1.53 (m, 3 H), 1.36 (d, 1 H), 1.29–1.08 (m, 3 H), 1.09–0.91 (m, 2 H).

5

Ejemplo 135

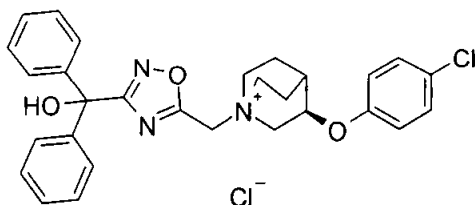
(R)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



- 10 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el Producto intermedio 30 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.74 min.). $M^+ = 512$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.41–7.25 (m, 10 H), 7.14 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.41 (dd, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.81 (s, 1 H), 4.08–3.99 (m, 1 H), 3.67–3.46 (m, 5 H), 2.41 (s, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.07–1.98 (m, 1 H), 1.92–1.82 (m, 2 H).

Ejemplo 136

- 20 **(R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro**



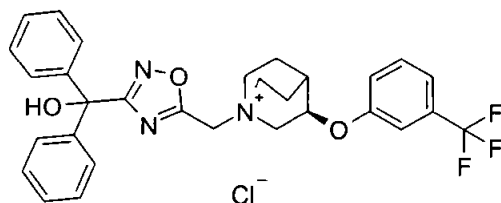
El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 63 mediante la aplicación del Procedimiento

General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.20 min.). $M^+ = 502$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40–7.26 (m, 12 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02–6.97 (m, 2 H), 5.12–5.00 (m, 2 H), 4.94 (s, 1 H), 4.13–4.04 (m, 1 H), 3.72–3.49 (m, 5 H), 2.45 (s, 1 H), 2.15 (s, 1 H), 2.10–2.01 (m, 1 H), 1.99–1.82 (m, 2 H).

5

Ejemplo 137

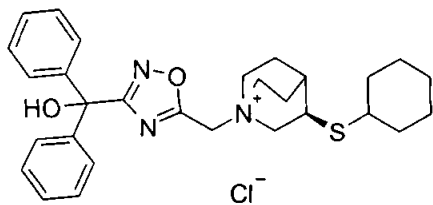
(R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



- 10 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el Producto intermedio 26 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.49 min.). $M^+ = 536$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.58 (t, 1 H), 7.39–7.25 (m, 13 H), 7.14 (s, 1 H), 5.08 (d, 3 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.73–3.50 (m, 5 H), 2.47 (s, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 2.10–2.01 (m, 1 H), 2.01–1.83 (m, 2 H).
- 15

Ejemplo 138

(R)-3-Ciclohexilsulfanil-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



20

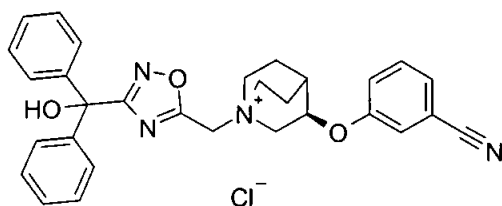
El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 119 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.54 min.). $M^+ =$

490. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.42–7.32 (m, 7 H), 7.32–7.26 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.03 (t, 1 H), 3.61–3.42 (m, 5 H), 3.41–3.33 (m, 1 H), 2.79 (t, 1 H), 2.18–2.03 (m, 2 H), 2.02 (s, 2 H), 1.88 (s, 3 H), 1.68 (s, 2 H), 1.56 (d, 1 H), 1.37–1.17 (m, 5 H).

5

Ejemplo 139

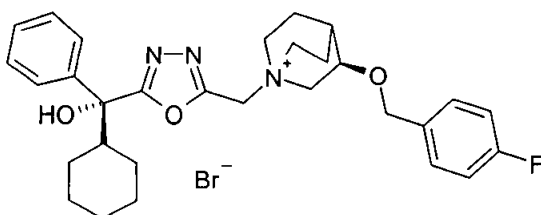
(R)-3-(3-Ciano-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



- 10 El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el Producto intermedio 31 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 7.57 min.). M^+ = 493. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.56–7.45 (m, 3 H), 7.40–7.36 (m, 4 H), 7.35–7.25 (m, 7 H), 7.17 (s, 1 H), 5.15–4.97 (m, 3 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.72–3.53 (m, 5 H), 2.49–2.46 (m, 1H), 2.19–1.97 (m, 2 H), 2.01–1.83 (m, 2 H).
- 15

Ejemplo 140

(R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro



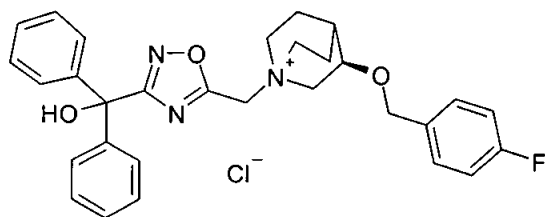
20

El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 18 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 32 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.44 min.). M^+ =

506. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.49–7.44 (m, 2 H), 7.42–7.31 (m, 4 H), 7.30–7.25 (m, 1 H), 7.22–7.15 (m, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.54–4.41 (m, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 3.82–3.73 (m, 1 H), 3.38 (d, 4 H), 2.41 (s, 1 H), 2.25 (t, 1 H), 2.14–1.90 (m, 2 H), 1.85–1.74 (m, 2 H), 1.73–1.53 (m, 4 H), 1.34 (d, 1 H), 1.27–1.09 (m, 3 H), 1.07–0.92 (m, 3 H).

Ejemplo 141

(R)-3-(4-Fluorobenciloxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



10

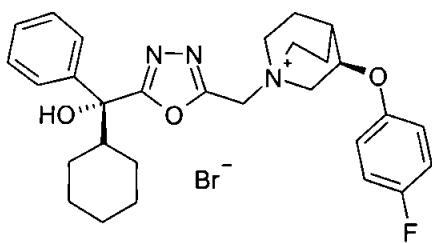
El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 22 y el compuesto del Paso 1, Ejemplo 32 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.02 min.). $M^+ = 500$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.42–7.25 (m, 12 H), 7.22–7.15 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.56–4.44 (m, 2 H), 4.01 (d, 1 H), 3.92–3.83 (m, 1 H), 3.66–3.43 (m, 5 H), 2.43 (s, 1 H), 2.13–1.92 (m, 2 H), 1.87–1.76 (m, 2 H).

15

Ejemplo 142

(R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(4-fluorofenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

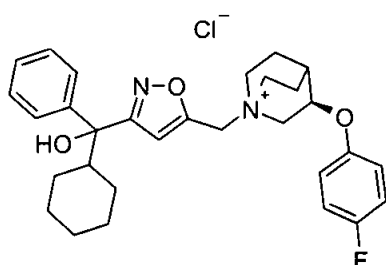
20



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 18 y el Producto intermedio 23 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.29 min.). M+ = 492. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.44–7.39 (m, 2 H), 7.34–7.21 (m, 3 H), 7.16–7.09 (m, 2 H), 6.97–6.90 (m, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.82 (s, 1 H), 3.97–3.87 (m, 1 H), 3.59–3.37 (m, 5 H), 2.38 (s, 1 H), 2.22 (t, 1 H), 2.11 (s, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 1.84 (s, 2 H), 1.66 (s, 2 H), 1.57 (t, 2 H), 1.32 (d, 1 H), 1.23–1.00 (m, 3 H), 1.03–0.88 (m, 2 H).

10 Ejemplo 143

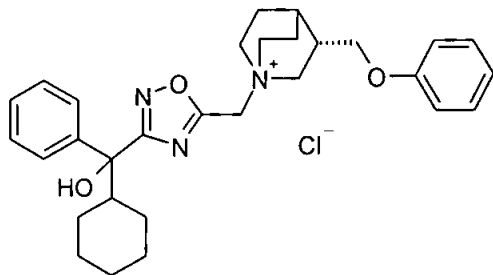
(R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 21, Enantiómero 2 y el Producto intermedio 23 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS (Método 6, Tr 8.68 min.). M+ = 491. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.51–7.46 (m, 2 H), 7.32 (t, 2 H), 7.25–7.12 (m, 3 H), 7.02–6.95 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.54–3.34 (m, 5 H), 2.39 (s, 1 H), 2.24–2.09 (m, 2 H), 2.06–1.97 (m, 1 H), 1.94–1.80 (m, 2 H), 1.68 (d, 1 H), 1.58 (d, 3 H), 1.28–1.13 (m, 3 H), 1.10–0.98 (m, 3 H).

Ejemplo 144

25 **(S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro**



El compuesto del título fue preparado a partir del Producto intermedio 20, Enantiómero 2 y el compuesto del Paso 1 (Método 2), Ejemplo 24 mediante la aplicación del Procedimiento General F. Datos para el compuesto del título: LCMS
5 (Método 6, Tr 8.71 min.). $M^+ = 488$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.42–7.37 (m, 2 H), 7.30–7.23 (m, 2 H), 7.29–7.11 (m, 3 H), 6.99–6.92 (m, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 5.61 (d, 1 H), 5.01 (d, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.22 (t, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 4.03–3.91 (m, 3 H), 3.85 (s, 1 H), 3.63–3.55 (m, 1 H), 2.69 (s, 1 H), 2.24 (d, 3 H), 2.07 (s, 2 H), 1.92 (d, 1 H), 1.71 (s, 5 H), 1.36–1.15 (m, 3 H), 1.17–1.02 (m, 3 H).

10

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención en el receptor muscarínico M3 fueron determinados por los siguientes ensayos de unión:

15 Ensayos de Unión del Radioligando del Receptor Muscarínico

Los estudios de unión radioligando que utilizan la [^3H]-N-metil escopolamina ([^3H]-NMS) y membranas celulares comercialmente disponibles que expresan los receptores muscarínicos humanos (M2 y M3) fueron usados para evaluar la afinidad de los antagonistas muscarínicos por los receptores M2 y M3. Las membranas en
20 buffer TRIS fueron incubadas en placas de 96 pocillos con [^3H]-NMS y antagonista M3 a varias concentraciones durante 3 horas. Las membranas y radioligandos unidos fueron luego cosechados por filtración y dejados secar toda la noche. El fluido de centelleo fue luego añadido y el radioligando unido contado usando un contador de centelleo Canberra Packard Topcount.

25

La vida media de los antagonistas en cada receptor muscarínico fue medido usando el radioligando [^3H]-QNB alternativo y una adaptación del ensayo de afinidad anterior. Los antagonistas fueron incubados durante 3 horas a una concentración 10 veces mayor que su K_i , como se determinó con el ligando [^3H]-QNB, con

membranas que expresan los receptores muscarínicos humanos. Al final de este tiempo, [^3H]-QNB fue añadido a una concentración 25 veces mayor que su K_d para el receptor que está siendo estudiado y la incubación continuada por varios períodos de tiempo desde 15 minutos hasta 180 minutos. Las membranas y radioligandos
5 unidos fueron luego cosechados por filtración y se dejaron secar toda la noche. El fluido de centelleo fue luego añadido y el radioligando unido contado usando un contador de centelleo Canberra Packard Topcount.

La tasa a la cual [^3H]-QNB se detecta que se une a los receptores muscarínicos es relacionada con la tasa a la cual el antagonista se disocia del receptor, es decir, a la
10 vida media de los antagonistas en los receptores.

Como alternativa, el receptor M3 muscarínico recombinante fue expresado en células CHO-K1. Las membranas celulares fueron preparadas y la unión de de [^3H]-N-metil escopolamina ([^3H]-NMS) y los compuestos fue evaluada por un
15 ensayo de proximidad de centelleo (SPA). El tiempo de incubación fue 16 horas a temperatura ambiente en presencia de 1% (v/v) DMSO. El ensayo fue realizado en placas NBS de fondo claro de 96 pocillos blancas (Corning). Antes del ensayo, las membranas celulares CHO que contienen el receptor M3 fueron recubiertas en perlas SPA WGA (Aglutinina de germen de trigo) (GE Healthcare). La unión no
20 específica fue determinada en presencia de $1\mu\text{M}$ Atropina.

La radioactividad fue medida en un contador de centelleo Microbeta (PerkinElmer) usando un protocolo 3H con un tiempo de lectura por pocillo de 2 minutos. La inhibición del compuesto de unión [^3H]-NMS fue determinada típicamente usando
25 concentraciones en el rango de 0.03 nM a $1\mu\text{M}$ y expresada como el por ciento de inhibición relativa a la unión del radioligando específico a la placa para la placa. La inhibición dependiente de la concentración de la unión de [^3H]-NMS por los compuestos fue expresada como pIC_{50} .

30 Los datos de unión para los Ejemplos de la invención, donde se probaron, son mostrados en la tabla a continuación.

Ejemplo	Ki M3 (Formato de la placa del filtro)	Ki M3 (Formato SPA)
1	+	+
2	+++	+++
3	++	
4	+++	
5		+++
6		+
7		++
8		++
9		+++
10	++	++
11	+	+
12		+++
13		+
14		++
15		+++
16		+++
17		+
18		+
19		+++
20		+++
21		+++
22		+++
23		+++
24		+++
25		+++
26		+++
27		+++
28		++
29		+++

184

Ejemplo	Ki M3 (Formato de la placa del filtro)	Ki M3 (Formato SPA)
30		+++
31		+++
32		+++
33		+++
34		+++
35		+++
36		+++
37		+++
38		+++
39		++
40		+++
41		+++
42		+++
43		+++
44		+++
45		+++
46		+++
47		+
48		+++
49		+++
50		+++
51		+++
52		+++
53		+++
54		+++
55		+++
56		+++
57		++
58		+++

185

Ejemplo	Ki M3 (Formato de la placa del filtro)	Ki M3 (Formato SPA)
59		+++
60		+++
61		+++
62		+++
63		+++
64		+++
65		+++
66		+++
67		+++
68		+++
69		+++
70		+++
71		+++
72		+++
73		+++
74		+
75		+++
76		+++
77		+
78		+++
79		+++
80		+++
81		+++
82		+++
83		++
84		+++
85		+++
86		++
87		+++

186

Ejemplo	Ki M3 (Formato de la placa del filtro)	Ki M3 (Formato SPA)
88		++
89		+++
90		++
91		+++
92		++
93		+++
94		+++
95		+++
96		+++
97		+++
98		+++
99		+++
100		+++
101		+++
102		++
103		+++
104		+++
105		+++
106		+++
107		+++
108		+++
109		+++
110		+++
111		+++
112		+++
113		+++
114		++
115		+++
116		+++

Ejemplo	Ki M3 (Formato de la placa del filtro)	Ki M3 (Formato SPA)
117		+++
118		+++
119		+++
120		+++
121		+++
122		+++
123		+++
124		+++
125		++
126		+++
127		+++
128		+++
129		+++
130		+++
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++
135		+++
136		+++
137		+++
138		+++
139		+++
140		+++
141		+++
142		+++
143		+++
144		+++

M3 K_i <5nM “+++”; 5–20nM “++”, >20nM “+”

188

Todos los compuestos probados exhibieron potencias (como valores K_i) en el ensayo de unión de M3 mayor que $1\mu\text{M}$. en particular, el Ejemplo 4 exhibió un valor K_i de 2.0nM y el Ejemplo 2 exhibió un valor K_i de 0.9nM en el ensayo de la placa del filtro, y el Ejemplo 42 exhibió un valor K_i de 0.09nM , el Ejemplo 66 exhibió un valor K_i de 0.09nM , el Ejemplo 25 exhibió un valor K_i de 0.13nM , el Ejemplo 70 exhibió un K_i de 0.65nM y el Ejemplo 95 exhibió un K_i de 0.17nM en el ensayo de formato SPA.

Análisis de Inhibición de la activación del receptor M3 a través de la Movilización de Calcio

Las células CHO que expresan el receptor M3 humano fueron sembradas e incubadas toda la noche en placas recubiertas de colágeno de 96 pocillos (paredes negras, fondo claro) a una densidad de $50000 / 75\mu\text{l}$ de medio en 3% suero. Al siguiente día, un colorante sensible al calcio (Molecular Devices, Cat # R8041) fue preparado en buffer HBSS con la adición de 5mM probenecid ($\text{pH } 7.4$). Un volumen igual de la solución colorante ($75\mu\text{l}$) fue añadido a las células e incubadas durante 45 minutos seguido por la adición de $50\mu\text{l}$ de antagonista muscarínicos o vehículo. Después de 15 minutos adicionales la placa fue leída en un FLEXstation™ (excitación 488nm , emisión 525nm) durante 15 segundos para determinar fluorescencia de línea base. El Carbacol agonista muscarínico fue luego añadido a una concentración EC_{80} y la fluorescencia medida durante unos 60 segundos adicionales. La señal fue calculada por sustracción de la respuesta pico del promedio de la fluorescencia de línea base en pocillos control en ausencia de antagonista. El porcentaje de la respuesta máxima en presencia del antagonista fue luego calculada para generar las curvas IC_{50} .

Evaluación de la potencia y duración de acción en la Tráquea de Conejillos de Indias Aislada

Los experimentos fueron llevados a cabo a 37°C en solución de Krebs–Henseleit modificada, (114mM NaCl, 15mM NaHCO_3 , 1mM MgSO_4 , 1.3mM CaCl_2 , 4.7mM KCl, 11.5mM glucosa y 1.2mM KH_2PO_4 , $\text{pH } 7.4$) gaseada con 95% $\text{O}_2/5\%$ CO_2 . Indometacina fue añadida a una concentración final de $3\mu\text{M}$

Las tráqueas fueron eliminadas de conejillos de Indias Dunkin Hartley adultos machos y diseccionados libres de tejido adherente antes que sean cortados abiertos longitudinalmente en una línea opuesta al músculo. Tiras individuales de 2–3 anillos de cartílago de ancho fueron cortadas y suspendidas usando hilo de algodón en 10mL de baños de órganos recubiertos de agua y unidos a un transductor de fuerza

asegurando que el tejido es localizado entre dos electrodos de platino. Las respuestas fueron registradas a través del sistema de adquisición de datos MP100W/Acknowledge conectado a una PC. Los tejidos fueron equilibrados durante una hora bajo un tono de reposo de 1g y fueron luego sometidos a la estimulación del campo eléctrico a una frecuencia de 80Hz con un ancho del pulso de 0.1ms, un pulso unipolar, disparado cada 2 minutos. Una curva "voltaje-respuesta" fue generada para cada tejido y un voltaje submáximo entonces aplicado a cada pieza de tejido de acuerdo con su propia respuesta al voltaje. Los tejidos fueron lavados con solución Krebs y dejados estabilizar bajo estimulación antes de la adición del compuesto de prueba. Las curvas de respuesta concentración fueron obtenidas por una adición acumulativa del compuesto de prueba en incrementos de media log. Una vez que la respuesta a cada adición hubo alcanzado una meseta se realizó la próxima adición. El porcentaje de inhibición de la contracción estimulada pro EFS es calculada para cada concentración de cada compuesto añadido y las curvas de dosis respuesta construidas usando el software Graphpad Prism y el IC_{50} calculado para cada compuesto. A modo de ejemplificación adicional, el Ejemplo 25 tuvo un IC_{50} de 1.9nM, el Ejemplo 42 tuvo un IC_{50} de 0.7nM, el Ejemplo 70 tuvo un IC_{50} de 2.8nM y el Ejemplo 95 tuvo un IC_{50} de 0.6nM en este ensayo.

Los estudios de tiempo de comienzo y duración de la acción fueron realizados adicionando la concentración EC_{50} previamente determinada del compuesto a tejidos contraídos EFS y se dejó que la respuesta alcanzara la meseta. El tiempo tomado para alcanzar 50% de esta respuesta fue determinado como el tiempo de comienzo. Los tejidos fueron luego lavados libres de compuesto drenando el baño de tejido con solución de Krebs fresca y el tiempo tomado para la contracción en respuesta a la EFS para retornar al 50% de la respuesta en presencia del compuesto es medido. Este es llamado la duración de la acción.

Broncoconstricción *in vivo* Inducida por Metacolina

Conejillos de indias machos (Dunkin Hartley), que pesan 500–600g alojadas en grupos de 5 fueron individualmente identificados. Los animales se dejaron aclimatar a su ambiente del local durante al menos 5 días. A lo largo de este tiempo y del tiempo de estudio, los animales se dejaron acceder al agua y comida *ad libitum*. Los conejillos de indias fueron anestesiados con el Halotano anestésico inhalado (5%). Compuesto de prueba o vehículo (0.25 – 0.50 mL/kg) fue administrado intranasalmente. Los animales fueron colocados en una almohadilla calentada y se

dejaron recuperar antes de que fueran regresados a sus jaulas casas.

Hasta 72h después de la dosificación, los conejillos de indias fueron terminalmente anestesiados con Uretano (250µg/mL, 2mL/kg). En el punto de la anestesia quirúrgica, la vena yugular fue canulada con una cánula i.v. portex llena con buffer salino de fosfato heparinizado (hPBS) (10U/mL) para administración i.v. de metacolina. La tráquea fue expuesta y canulada con una cánula portex rígida y el esófago canulado transoralmente con un tubo de alimentación para infantes portex flexible.

El animal respirando espontáneamente fue luego conectado a un sistema de medición pulmonar (EMMS, Hants, UK) que consiste de un pneumotach de flujo y un transductor de presión. La cánula traqueal fue unida a un pneumotach y la cánula esofágica unida a un transductor de presión.

La cánula esofágica fue posicionada para dar una resistencia de línea base de entre 0.1 y 0.2cmH₂O/mL/s. Una lectura de línea base en el minuto 2 fue registrada antes de la administración i.v. de metacolina (hasta 30µg/kg, 0.5mL/kg). Un registro en el minuto 2 de la constricción inducida fue tomado desde el punto de administración i.v..

El software calculó una resistencia pico y un área de resistencia bajo la curva (AUC) durante cada período de registro de 2 minutos los que fueron usados para analizar los efectos broncoprotectores de los compuestos de prueba.

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 comodidades en casa durante un mínimo de tres días antes del uso. Los Conejillos de Indias fueron aleatoriamente asignados en grupos de tratamiento y pesados. Cada animal fue ligeramente anestesiado (4% Halotano) y administrado compuesto o vehículo intranasalmente (0.5mL/kg) hasta 24 horas antes del desafío con pilocarpina. En el punto de tiempo de prueba, los conejillos de indias fueron terminalmente anestesiados con uretano (25% solución en H₂O, 1.5g/kg). Una vez que ha desarrollado suficiente anestesia (ausencia de reflejo al pinchazo del dedo) cada animal tuvo una almohadilla absorbente colocada en la boca durante 5 minutos para secar la saliva residual, esta almohadilla fue eliminada y colocada nuevamente una nueva almohadilla pre-pesada durante 5 minutos para establecer una lectura de la producción de saliva de línea base. Al final de este período de 5 minutos la almohadilla fue eliminada y pesada. Una nueva almohadilla pre-pesada fue insertada

en la boca antes que cada animal recibiera pilocarpina s.c. administrada bajo la piel por detrás del pescuezo (0.6mg/kg @ 2mL/kg). La almohadilla fue eliminada, pesada y reemplazada con una nueva almohadilla pre-pesada cada 5 minutos hasta 15 minutos.

5

La producción de saliva fue calculada sustrayendo el peso de la almohadilla pre-pesada de la almohadilla pesada posteriormente al período de cada 5 minutos y estos números añadidos juntos para producir una acumulación de saliva por encima de 15 minutos. El período cada 5 minutos puede ser analizado además del período de registro de 15 minutos. La 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 por encima de 15 minutos.

10

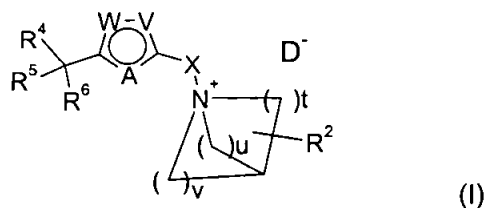
La inhibición de saliva producida por el compuesto pudiera ser calculada usando la siguiente ecuación:

15

$$(1 - (\text{línea base-Prueba}) / (\text{línea base-Veh})) * 100.$$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 donde

R² es un grupo H, $-(Z)_p-R^7$, $-Z-Y-R^7$ o $-Y-R^7$;

p es 0 ó 1;

10 **R⁴** y **R⁵** son independientemente seleccionados del grupo que consiste en aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, C₁-C₆-alquil y cicloalquil;

R⁶ es -OH, C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alcoxi, hidrox-C₁-C₆-alquil, nitrilo, un grupo CONR¹R⁹ o un átomo de hidrógeno;

15

uno de W, V y A es N o NR¹¹; otro de W, V y A es N, O, S o CR⁸; y el último de W, V y A es N o CR⁸;

X es un grupo C₁-C₄-alquileno, C₂-C₄-alquenileno o C₂-C₄-alquinileno;

20

R⁷ es un grupo C₁-C₆-alquil, C₂-C₆-alquenil, aril, cicloalquil fusionado con aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, heterocicloalquil o cicloalquil;

25

t, **u** y **v** son independientemente seleccionados de 1, 2 ó 3, con la condición de que t, u y v no puedan todos ser simultáneamente 1;

Z es un grupo C₁-C₄-alquileno, C₂-C₄-alquenileno o C₂-C₄-alquinileno;

30

Y es un átomo de oxígeno, un grupo -OC(O)-, un grupo -N(H)C(O)- o un grupo -S(O)_n;

n es 0, 1 ó 2;

R^1 , R^8 , R^9 y R^{11} son, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquil; y

5

D— es un contraión farmacéuticamente aceptable;

donde, a menos que se indique lo contrario, cada aparición de alquil, alquenil, heterocicloalquil, aril, heterocicloalquil fusionado con aril, heteroaril, cicloalquil, alcoxi, alquilenil, alquenilenil, alquinilenil o cicloalquil fusionado con aril puede ser opcionalmente sustituida; y
donde cada cadena de alquenilenil contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces dobles carbono-carbono y cada cadena de alquinilenil contiene, donde sea posible, hasta 2 enlaces triples carbono-carbono.

15

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 donde W, V y A representan en una de las siguientes combinaciones:

- (a) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de oxígeno y A es un átomo de nitrógeno;
- (b) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de azufre y A es un átomo de nitrógeno;
- 20 (c) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de oxígeno;
- (d) W es un grupo CR^8 , V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de azufre;
- (e) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de oxígeno;
- (f) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de oxígeno y A es un átomo de nitrógeno;
- 25 (g) W es un átomo de oxígeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de nitrógeno;
- (h) W es un átomo de nitrógeno, V es un grupo CR^8 y A es un átomo de oxígeno;
- (i) W es un átomo de nitrógeno, V es un grupo CR^8 y A es un átomo de azufre;
- 30 (j) W es un grupo $N-R^{11}$, V es un grupo CR^8 y A es un átomo de nitrógeno;
- (k) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de oxígeno y A es un grupo CR^8 ;
- (l) W es un grupo NR^{11} , V es un átomo de nitrógeno y A es un grupo CR^8 ;
- (m) W es un átomo de oxígeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un grupo CR^8 ;
- (n) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de azufre y A es un átomo de nitrógeno;
- 35 (o) W es un átomo de nitrógeno, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de

azufre;

(p) W es un átomo de azufre, V es un átomo de nitrógeno y A es un átomo de nitrógeno;

(q) W es un átomo de nitrógeno, V es un grupo CR^8 y A es un grupo NR^{11} .

5

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R^8 es hidrógeno.

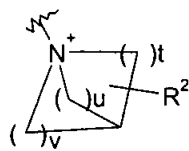
4. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^4 y R^5 son ambos fenil y R^6 es $-OH$.

10

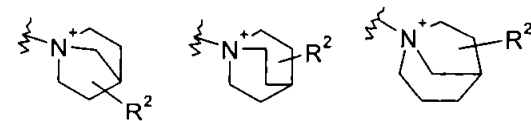
5. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^4 es fenil, R^5 es cicloalquil y R^6 es $-OH$.

6. Un compuesto como el reivindicado en cualquier reivindicación anterior donde el grupo

15



es seleccionado de:

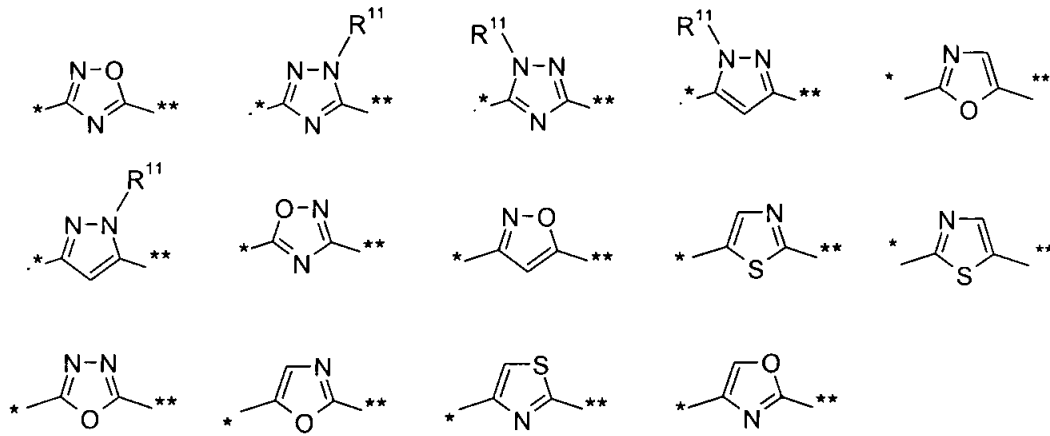


20

7. Un compuesto como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente donde R^2 es un grupo $-Y-R^7$.

8. Un compuesto como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente donde el anillo de 5 miembros que contiene W, V y A es seleccionado de:

25



donde el enlace marcado * está unido al grupo R⁴R⁵R⁶C-, y el enlace marcado ** está unido al grupo -XN⁺; y R¹¹ es como es definido en la reivindicación 1.

5

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

1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-

10 azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

(R)-3-Benciloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-

azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

(S)-3-Benciloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-

azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

15 (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-

azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

(R)-3-Benciloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-

20 azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

(R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-tiazol-5-ilmetil]-1-azonia-

bicyclo[2.2.2]octano;

(R)-3-Benciloxi-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-

ilmetil]-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

25 (R)-3-Benciloxi-1-[5-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octano;

(R)-3-Benciloxi-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-1-

196

- azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-metil-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 5 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 10 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-metil-but-2-eniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 3-Bencilsulfanil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 15 (R)-3-(4-Cloro-benciloxi)-1-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-ilmetoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclooctil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Benciloxi-1-[2-(ciclobutil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 25 (R)-3-Aliloxi-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(2-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-

- azonia-biciclo[2.2.2]octano;
(R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
(R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-
ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
5 (R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-
ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
(R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-
fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
10 (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
(R)-3-Benciloxi-1-[5-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-
ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-
15 fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-azonia-
biciclo[2.2.2]octano;
20 (R)-3-(3-Fluoro-fenoxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
3-(3-Fluoro-fenoximetil)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
25 fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-
fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-
fenoximetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
30 (R)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-1-[2-(hidroxil-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-
1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-
azonia-biciclo[2.2.2]octano;
1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-
35 fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
3-aliloximetil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-

- azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Fluoro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Bencilsulfanil-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-fenoximetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(((E)-But-2-enil)oxi)-1-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(tiofen-3-iloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(3-Cloro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanil-1-

- azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-
- isobutilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (S)-1-[2-(Ciclobutil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-3-fenilsulfanilmetil-
- 5 1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-
- fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-Bencilsulfanil-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-1-
- azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 10 (R)-3-Bencilsulfanil-1-[3-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-
- fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(4-
- 15 fluoro-benciloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-
- fenilsulfanil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-
- fenilsulfanilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 (S)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-3-(3-
- fluoro-fenilsulfanilmetil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(3-
- fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-
- 25 5-ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(4-Cloro-fenoxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-
- 1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(4-Fluoro-benciloxi)-1-[3-(hidroxi-difenil-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ilmetil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 (R)-1-[5-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-(4-
- fluoro-fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-1-[3-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-isoxazol-5-ilmetil]-3-(4-fluoro-
- fenoxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en terapia.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el
5 reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 11 en una forma adecuada para la inhalación.
- 10 13. Uso de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de prevención de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada.
- 15 14. Un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 9.
- 15 15. Uso como el reivindicado en la reivindicación 13 o un método de tratamiento como el reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es un trastorno del tracto respiratorio.
- 25 16. Uso como el reivindicado en la reivindicación 13 o un método de tratamiento como el reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es un trastorno del tracto gastrointestinal.
- 30 17. Uso como el reivindicado en la reivindicación 13 o un método de tratamiento como el reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es un trastorno cardiovascular.
- 35 18. Uso como el reivindicado en la reivindicación 13 o un método de tratamiento como el reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, síndrome de

distrés respiratorio agudo del adulto, obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, o rinitis alérgica.

19. Uso como el reivindicado en la reivindicación 13 o un método de tratamiento
5 como el reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es el
 síndrome del intestino irritable, colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales,
 convulsiones gastrointestinales o hiperanacinesia, diverticulitis, dolor que acompaña
 los espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal; trastornos del tracto urinario
 que acompañan los trastornos de micción incluyendo polaquiuria neurogénica, vejiga
10 neurogénica, enuresis nocturna, vejiga sicosomática, incontinencia asociada con
 espasmos de la vejiga o cistitis crónica, urgencia urinaria o polaquiuria, o mareos.

20. Uso como el reivindicado en la reivindicación 13 o un método de tratamiento
 como el reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad o afección es la
15 bradicardia sinusal inducida por el nervio vago.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

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 []

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 [1]

ESQUEMA DE TRAZADO [1]

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | 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

Fect

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078490- -00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17.12 27 Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra 11 PATENTEIYI Eves: 378 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION Folios: 202

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

204
E



BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ARGENTA DISCOVERY LTD.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS HETEROCÍCLICOS
COMO RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3".-Clase C07D
471/08.-Expediente número 09-078.490.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente radicada ante ese Despacho el 28 de Julio de 2009.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. 2009-09-01-501 y debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 024139 de 8 de Septiembre de 2009.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



TRADUCCION OFICIAL No. 2009-09-01-501
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS HETEROCICLICOS COMO
RECEPTORES MUSCARINICOS M3, documento escrito en inglés y en español.

Brian Spencer
Catedral Place
Brentwood, Essex
CM14 4ES Inglaterra
Notario Público

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y español.

Brian Spencer
Catedral Place
Brentwood, Essex
CM14 4ES Inglaterra
Notario Público

206

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

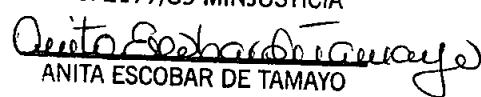
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Brian Spencer
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

- | | |
|--|--|
| 5. en Londres | 6. el día 30 de julio de 2009 |
| 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth | |
| 8. No. I231354 | |
| 9. Sello/Estampilla
Oficina de Asuntos Exteriores
y del Commonwealth | 10. Firma: (ilegible)
S. Leggett
Por el Secretario de Estado |

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de septiembre de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 SET -8 A 10: 46

SECRETARÍA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

024139

ANITA ESCOBAR
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES UNICADAS

207

ASSIGNMENT

The undersigned,

Barbara, Giuseppina AVITABILE, Harry FINCH,
 Jamie, David KNIGHT, Alan, John NADIN and
 Nicholas, Charles RAY

domiciled in
 all of 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow,
 Essex CM19 5TR, United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor
 of
 HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS M3 MUSCARINIC RECEPTORS //

We state as well that we assign, without reservations or
 limitation, in favor of

ARGENTA DISCOVERY LIMITED

a corporation organized and existing under the laws of
 United Kingdom

domiciled in

8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex
 CM19 5TR, United Kingdom

all rights inherent to said invention, and that the above
 mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
 name, for the corresponding patent in the Republic of
 Colombia.

TRASPASO

abajo firmado

Barbara, Giuseppina AVITABILE, Harry FINCH,
 Jamie, David KNIGHT, Alan, John NADIN y
 Nicholas, Charles RAY

domiciliado en
 todas de 8/9 Spire Green Centre, Flex
 Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR,
 Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
 de. DERIVADOS HETEROCICLICOS
 como RECEPTORES MUSCARINICOS
 M3

Declaro asimismo que cedo y transfiero sin
 reserva ni limitación, a favor de la sociedad

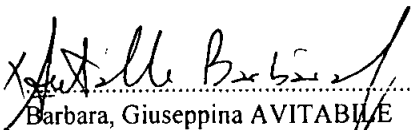
ARGENTA DISCOVERY LIMITED

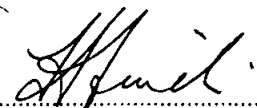
organizada y existente de conformidad con la leyes de
 Reino Unido

domiciliada en

8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
 Harlow, Essex CM19 5TR Reino Unido

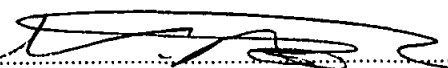
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
 citada sociedad queda facultada para solicitar en su
 nombre la patente correspondiente en la República de
 Colombia.

X 
 Barbara, Giuseppina AVITABILE

X 
 Harry FINCH

X 
 Jamie, David KNIGHT

X 
 Alan, John NADIN

X 
 Nicholas, Charles RAY

X _____


 BRIAN SPENCER
 CATHEDRAL PLACE
 BRENTWOOD, ESSEX
 CM14 4ES ENGLAND
 NOTARY PUBLIC

208

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los **15** días del mes de **julio 2009**
, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,
BARBARA GIUSEPPINA AVITABE
JAMIE DAVID KNIGHT
NICHOLAS CHARLES RAY
HARRY FINCH
ALAN JOHN NADIN

On this **15** day of **July 2009**
personally appeared before me, a Notary Public,
BARBARA GIUSEPPINA AVITABE
JAMIE DAVID ^{SM.} KNIGHT
NICHOLAS CHARLES RAY
HARRY FINCH
ALAN JOHN NADIN

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

Brian Spencer

BRIAN SPENCER
CATHEDRAL PL.
BRENTWOOD, ESSEX
CM14 4ES ENGLAND
NOTARY PUBLIC

BRIAN SPENCER
CATHEDRAL PLACE
BRENTWOOD, ESSEX
CM14 4ES ENGLAND
NOTARY PUBLIC

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)



A los días del mes de
, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

On this day of
personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by **Brian Spencer**
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
6. the/le **30 July 2009**

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 **I231354**

9. Stamp:
timbre: 10 Signature: **S Leggett**



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.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

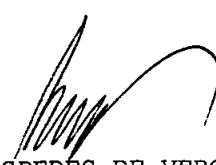
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARGENTA DISCOVERY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	09 78490
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000519
	Fecha inicio fase nacional	15/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11066

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

02 OCT. 2009