Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-44225

54. **TITULO** "NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS".

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/16
// 31/015

71. **SOLICITANTE** ASTRA ZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

14 JUN. 2000

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

102038

(FORMA P 10)

Estudios con exp. 00 044.222
00 044.223
00 044.224

GB 1192155
WO 00/76997

EP 0062195
EP 0[illegible]074
GB 1.445.967

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 44225

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00044225 00000000 Folios: 62
Fecha (AMD): 2000-06-14 15:43:54
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **ASTRA ZENECA AB** una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Suecia

Departamento o Estado:

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad: Södertälje Teléfono 46 8 553 260 00

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Marianne Frantsi; Kurt-Jürgen Hoffmann y Gert Strandlund

Identificación:

Dirección: Todos los domicilios en:

AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia.

Ciudad: Teléfono 46 8 553 260 00

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** ☐ **UNIONISTA** ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
SE	16-06-99	9902271-7

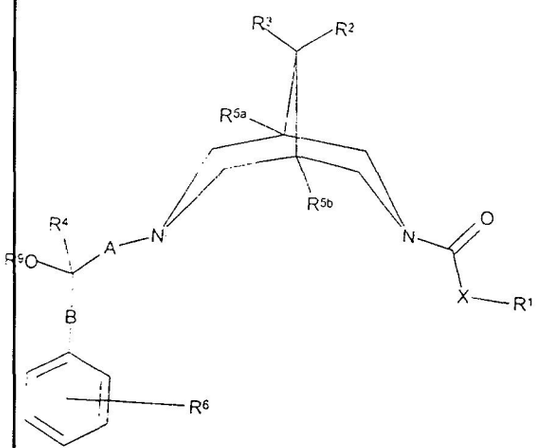
Para Publicar a los ☐ **6 meses** ☐ **12 meses** ☐ **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

16 DIC 2000

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/16 // 31/015

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



I

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva **$608.000.oo**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad.	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00014225 00000000 Folios: 02
Fecha (AMD) : 2000-05-14 15:43:57
Tramite : 112 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0120 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES

NIT : 900173099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 31,778
FECHA : MAYO 22 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LOPESA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110 6	2099406	3,739,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	93005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París –el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4–

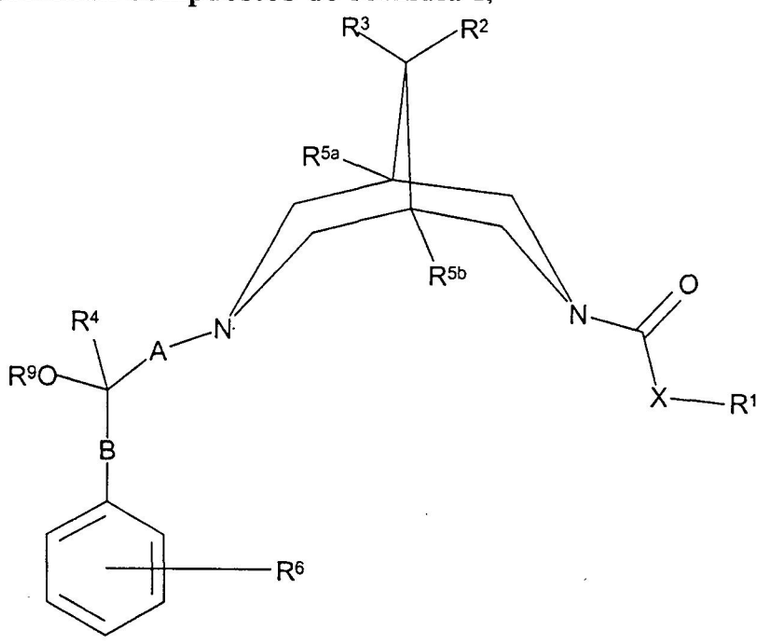
b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^9, X, A y B tienen los significados establecidos en la sección de especificaciones, compuestos los cuales son útiles en la profilaxis y el tratamiento de arritmias, en particular de arritmias ventriculares y atriales.

Astra Zeneca AB
Caso: H-2129-CO

NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a novedosos compuestos farmacéuticamente útiles, en particular a compuestos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Antecedentes de la Invención y Estado Anterior de la Técnica

Las arritmias cardíacas pueden definirse como anormalidades en la frecuencia, regularidad, o en el sitio de origen de las pulsaciones cardíacas, o como trastornos en la conducción de los impulsos que provocan una secuencia anormal de la activación. Las arritmias pueden clasificarse clínicamente con base en el sitio presumido de origen (v.g., arritmias supraventriculares entre las que se incluyen las arritmias atriales y atrioventriculares, y las arritmias ventriculares) y/o según la frecuencia cardíaca (v.g., bradiarritmias (lenta) y taquiarritmias (rápida)).

En el tratamiento de las arritmias cardíacas, el resultado negativo obtenido en los estudios clínicos (véase por ejemplo, el resultado del Estudio sobre Supresión de las Arritmias Cardíacas (Cardiac Arritmia Suppressión Trial (CAST)) reportado en New England Journal of Medicine, **321**, 406 (1989)) obtenido con drogas antiarrítmicas "tradicionales", las cuales actúan fundamentalmente disminuyendo la velocidad de la conducción (drogas antiarrítmicas de clase I), ha impulsado el desarrollo de nuevas drogas hacia el hallazgo de compuestos que selectivamente retarden la repolarización cardíaca, y prolonguen de esta manera el intervalo QT. Las drogas antiarrítmicas de Clase III pueden definirse como drogas que prolongan la duración del potencial de

acción transmembrana (lo cual puede ser provocado por un bloqueo de las corrientes de iones K^+ que se dirigen hacia afuera ó por un incremento de las corrientes de iones que se dirigen hacia adentro) como también la refractoriedad, sin que se afecte la conducción cardíaca.

Una de las desventajas críticas de las drogas conocidas hasta ahora, las cuales actúan retardando la repolarización (drogas de clase III ú otras), es el hecho bien conocido de que exhiben una forma singular de pro-arritmia conocida como *torsades de pointes* (torcido de puntos), el cual puede, en ocasiones, tener consecuencias fatales. Desde el punto de vista de la seguridad, la minimización de este fenómeno (del cual se ha demostrado puede presentarse también como resultado de la administración de drogas no cardíacas tales como las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos y antibióticos) es un problema crucial que tiene que resolverse mediante el suministro de drogas antiarrítmicas eficaces.

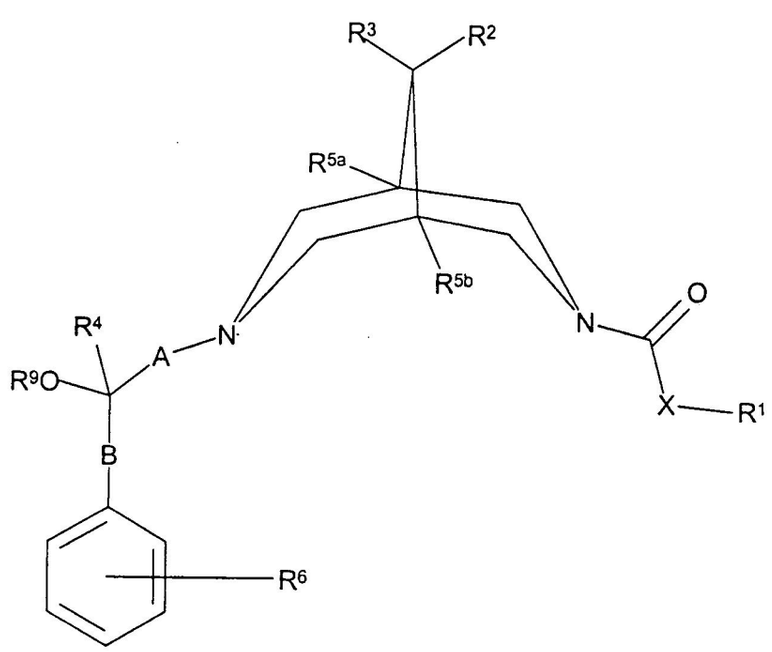
Las drogas antiarrítmicas basadas en las bispidinas (3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonanos), son ya conocidas, *inter alia* las descritas en la solicitud de patente internacional WO 91/07405, las solicitudes de patente europeas EPA 306 871, 308 843 y 655 228 y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 y 5,468,858, así como también las descritas en artículos de revistas científicas entre las que se incluyen *inter alia* J. Med. Chem. **39**, 2559, (1996), Pharmacol. Res., **24**, 149 (1991), Circulation, **90**, 2032 (1994) y Anal. Sci. **9**, 429, (1993). Entre los compuestos antiarrítmicos conocidos basados en la bispidina se mencionan los compuestos:
bisaramil (3-metil-7-etil-9α,4'-(Cl-benzoiloxi)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano), tedisamil (3',7'-bis(ciclopropilmetil)espiro-(ciclopentano-1,9')-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), SAZ-VII-22 (3-(4-clorobenzoil)-7-iso-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), SAZ-VII-23 (3-benzoil-7-iso-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), GLG-V-13 (3-[4-(1H-imidazol-1-il)benzoil]-7-isopropil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), KMC-IV-84 (7-[4'-(1*H*-imidazolo-1-il)bencenosulfonil]-3-isopropil-3,7-diazabiciclo-

[3.3.1]nonano dihidroperclorato y la ambasilida (3-(4-aminobenzoil)-7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano).

Hemos descubierto inesperadamente que un grupo novedoso de compuestos basados en la bispidina exhibe actividad electrofisiológica, preferiblemente una actividad electrofisiológica de clase III, y se espera por consiguiente que sean útiles en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

Descripción Detallada de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I,



I

en donde

R^1 representa alquil C_{1-12}, $-(CH_2)_a$-aril, ó $-(CH_2)_a$-Het^1 (todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

a representa 0, 1, 2, 3, ó 4;

Het^1 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que

contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

X representa O ó S;

R^{5a} y R^{5b} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^2 y R^3 independientemente representan H, alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano), OR^7, $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ ó juntos forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$;

R^7 y R^8 independientemente representan H, alquil C_{1-6} ó $-(CH_2)_b$-aril (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

R^{7a} y R^{7b} representan independientemente H ó alquil C_{1-6};

b representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^4 representa H ó alquil C_{1-6};

R^9 representa $-C(O)R^{10}$, alquil C_{1-6}, $-(CH_2)_d$-aril ó $-(CH_2)_d$-Het^2 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{12}$ y/o $-N(H)S(O)_eR^{13}$);

R^{10} y R^{12} independientemente representan H, alquil C_{1-6}, Het^3 ó $-(CH_2)_f$aril (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6}, alcoxi

C_{1-6}, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{15}$ y/o $N(H)S(O)_2R^{16}$);

R^{13} representa alquil C_{1-6} ó $-(CH_2)_g$-aril (ambos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{14} y R^{15} independientemente representan H, alquil C_{1-6} ó aril;

R^{16} representa alquil C_{1-6} ó aril;

e representa 0, 1 ó 2;

d, f y g independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

Het^2 y Het^3 independientemente representan un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

R^6 representa uno ó más sustituyentes opcionales seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con $N(H)C(O)OR^{18a}$), alcoxi C_{1-6}, $-C(O)N(H)R^{19}$, $-NHC(O)N(H)R^{20}$, $-N(H)S(O)_2R^{21}$ y/o $-OS(O)_2R^{22}$;

R^{19} y R^{20} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^{18a}, R^{21} y R^{22} independientemente representan alquil C_{1-6};

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6} ó $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k$- (grupo éste último en donde, el grupo $-(CH_2)_j$- va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina; y estos dos últimos grupos van opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos -OH);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$, $-(CH_2)_mO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_m-$ va ligado al átomo de carbono que porta OR^9 y R^4), $-C(O)N(R^{24})-$ (grupo éste último en donde, el grupo -C(O)- va ligado al átomo de carbono que porta OR^9 y R^4), $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m-$ ó $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{24})$ va ligado al átomo de carbono que porta OR^9 y R^4);

j representa 1, 2, 3 ó 4;

k y m independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

n representa 0, 1 ó 2;

R^{23} representa H, alquil C_{1-6} ó $C(O)R^{25}$;

R^{24} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{25} representa H, alquil C_{1-6}, Het^4 ó $-(CH_2)_p$-aril (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

Het^4 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno o más sustituyentes =O;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que m no represente 0 cuando B representa

$-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$ ó $(CH_2)_mO-$.

compuestos que de aquí en adelante se referirán como "compuestos de la invención".

Entre los grupos aril que pueden mencionarse se incluyen los grupos aril C_{6-10}, tales como fenil, naftil y similares. Entre los grupos oxiaril que pueden mencionarse se incluyen los grupos oxiaril C_{6-10}, tales como oxifenil (fenoxi), oxinaftil (naftoxi) y similares. Cuando van sustituidos, los grupos aril y ariloxi van preferiblemente sustituidos con uno a tres sustituyentes.

Entre los grupos Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4 que pueden mencionarse se incluyen aquellos que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo conformado por oxígeno nitrógeno y/o azufre) y en los cuales el número total de átomos en el sistema anular se encuentra entre cinco y diez. Los grupos Het (Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4) pueden ser en cuanto a su carácter completa o parcialmente aromáticos y pueden ser bicíclicos y/o incluir uno ó más sustituyentes =O. Entre los grupos heterocíclicos que pueden mencionarse se incluyen morfolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, cinnolinil, quinazolinil, ftalazinil, purinil, bencimidazolil, piriminidinil, piperazinil, pirazinil, piperidinil, piridinil, pirrolinil, pirrolidinil, pirrolidononil, triazolil, imidazolil, quinolinil, isoquinolinil, dioxanil, benzodioxanil, benzodioxolil, benzodioxepanil, benzomorfolinil, indolil, pirazolil, pirrolil, benzotiofenil, tiofenil, cromanil, tiocromanil, benzofuranil, piranil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, furanil y similares. Entre los valores de Het^2 que pueden mencionarse se incluye piridinil. Entre los valores de Het^3 que pueden mencionarse se incluye piperazinil (este último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes $C(O)R^{14}$ y/o $C(O)R^{15}$. Los grupos sustituyentes en el Het (Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4) pueden, cuando sea apropiado, localizarse en cualquier átomo del sistema anular incluyendo un heteroátomo. El punto de ligamiento de los grupos Het (Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4) puede serlo

cualquier átomo en el sistema anular incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos Het (Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4) pueden también encontrarse en la forma de N- ó S- oxidada.

Entre los derivados farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales y los solvatos. Entre las sales que pueden mencionarse se incluyen las sales formadas por adición de ácidos. Entre los derivados farmacéuticamente aceptables también se incluyen, las sales formadas en los nitrógenos de la bispidina, las sales de amonio cuaternario de grupos alquil C_{1-4} y los N-óxidos, con la condición de que cuando un N-óxido este presente:

(a) ningún grupo Het (Het^1, Het^2, Het^3, Het^4) contenga un átomo de S no oxidado; y/o
(b) X no representa S;
(c) c no represente 0 cuando B representa $-(CH_2)_m(SO)_n-$; y/o
(d) e no representa 0, cuando R^9 va sustituido con $-N(H)S(O)_eR^{13}$.

Los compuestos de la presente invención pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y mezclas de éstas quedan incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden también contiene uno ó más átomos de carbono asimétricos y pueden por consiguiente exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, v.g., cromatografía ó cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando convencional, v.g., técnicas de cristalización fraccionada ó HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse por reacción de los apropiados materiales de partida ópticamente activos bajo condiciones que no causen racemización ni epimerización, ó por derivatización (formación de derivados) por ejemplo con un ácido homoquiral a lo cual sigue la separación de los ésteres diastereoméricos a través de medios convencionales (v.g., HPLC,

cromatografía sobre sílica). Todos los estereoisómeros quedan incluidos dentro del alcance de la invención.

Los grupos alquil que R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{18a}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden representar, y con los cuales R^1, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R^{25} puedan ir sustituidos; y los grupos que R^6 pueda representar y con los cuales R^1, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{25} puedan ir sustituidos, pueden ser lineales pueden ser lineales ó, cuando exista un número suficiente (v.g., tres) de átomo de carbono, ramificados y/o cíclicos. Por otra parte, cuando exista un suficiente número (v.g., cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquil y alcoxi pueden también formar parte de cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquil y alcoxi pueden también ser saturados ó, cuando exista un número suficiente (i.e. dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por oxígeno, y/o sustituidos con uno ó más grupos fluoro.

Los grupos alquileno que A y B puedan representar, y los grupos que contengan $-(CH_2)-$ que R^1, R^2 y R^3 (unidos), R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{25}, A y B puedan incluir, pueden ser lineales ó, cuando exista un suficiente número (i.e. dos) de átomos de carbono, ramificados. Tales grupos alquileno y cadenas que contengan $-(CH_2)-$ pueden también ser saturados ó, cuando exista un suficiente número (v.g., dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por oxígeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halo" incluye flúor, cloro, bromo ó yodo.

Las abreviaturas se listan al final de las presentes especificaciones.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, previamente ya definida, excepto aquellos en donde B no represente $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m-$ ni $-N(R^{24})(CH_2)_m-$.

Entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen aquellos en los cuales:

R^1 representa $-(CH_2)_a$-fenil opcionalmente sustituido, en el cual a es 0, 1, 2 ó 3, ó, preferiblemente, alquil C_{1-8} opcionalmente sustituido, opcionalmente insaturado, lineal, ramificado ó cíclico (éste último grupo puede también encontrarse interrumpido por un átomo de oxígeno);

R^2 representa H;

R^3 representa H;

R^4 representa H ó alquil C_{1-2};

R^{5a} y R^{5b} son ambos H ó son ambos metil;

R^6 representa uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6}, ciano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{19}$ y/o $-N(H)S(O)_2R^{21}$;

X representa O;

A representa un enlace sencillo ó un alquileno C_{1-6} lineal ó ramificado (grupo que también va opcionalmente interrumpido por O);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mO-$ ó $-(CH_2)_mN(R^{24})-$ (en estos dos últimos casos, m es 1, 2 ó 3);

R^9 representa $C(O)R^{10}$ (en el cual R^{10} representa alquil C_{1-3} ó Het^3 opcionalmente sustituido); alquil C_{1-3}; fenil opcionalmente sustituido; ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido (en el cual d es 0, 1 ó 2);

cuando el nitrógeno de la bispidina que porta A opcionalmente porta un grupo alquil C_{1-4}, formando así una sal de amonio cuaternario, el grupo alquil es un grupo metil.

Entre los compuestos más preferidos de la presente invención se incluyen aquellos en los cuales:

R^1 representa alquil C_{2-6} lineal ó ramificado;

R^4 representa H;

R^{5a} y R^{5b} son ambos H;

R^6 representa ciano, preferiblemente en la posición *para* relativa a B;

A representa alquileno C_{1-4};

B representa un enlace sencillo;

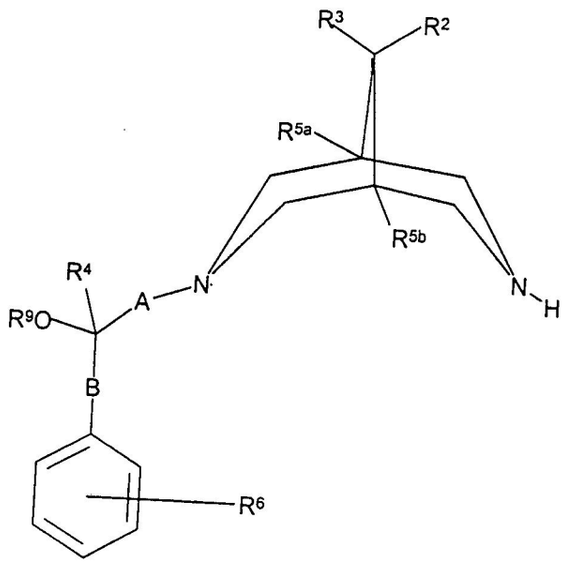
R^9 representa $C(O)R^{10}$ (en donde R^{10} representa alquil C_{1-2} ó 1,4-piperazinil (opcionalmente sustituido en la posición 4 con un grupo $C(O)R^{14}$ ó con un grupo $C(O)OR^{15}$)); alquil C_{1-2}; fenil (opcionalmente sustituido con uno ó más grupos seleccionados entre alcoxi C_{1-2}, OH, halo y/o $N(H)S(O)_2R^{13}$ (en el cual R^{13} es alquil C_{1-2}); ó $-(CH_2)_d$-Het^2 (en donde d representa 0 ó 1 y Het^2 representa piridinil, opcionalmente en la forma de un N-óxido).

Entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen aquellos incluidos dentro de la sección de Ejemplos del presente documento.

Preparación

En concordancia con la presente invención, se proporciona también un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, proceso que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



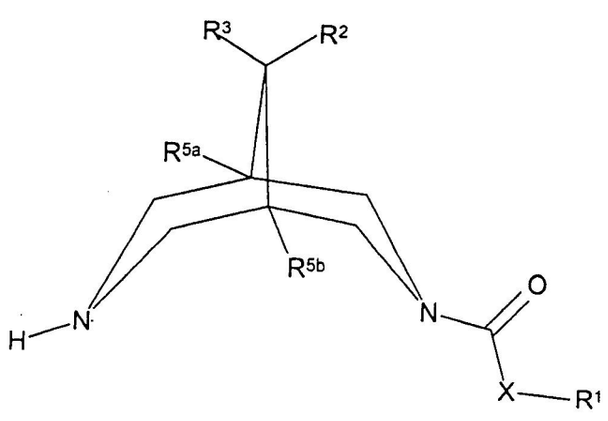
II

en donde R^2, R^3, R^4, R^{5a} y R^{5b}, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula III,

$$R^1XC(O)L^1 \qquad \text{III}$$

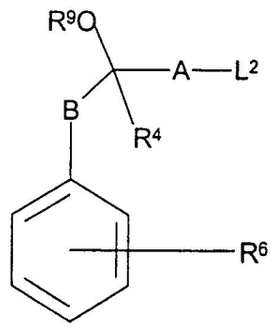
en donde L^1 representa un grupo desprendible tal como Hal, imidazolil -OC(O)XR^1, Hal representa Cl, Br ó I, y R^1 y X corresponden a lo previamente difinido, por ejemplo a temperatura ambiente o una superior en presencia de una base apropiada (v.g., NaOH acuoso, K_2CO_3 ó trietilamina) y un solvente orgánico apropiado (v.g., CH_2Cl_2, THF, acetonitrilo, tolueno, o mezclas de tales solventes);

(b) reacción de un compuesto de fórmula IV



IV

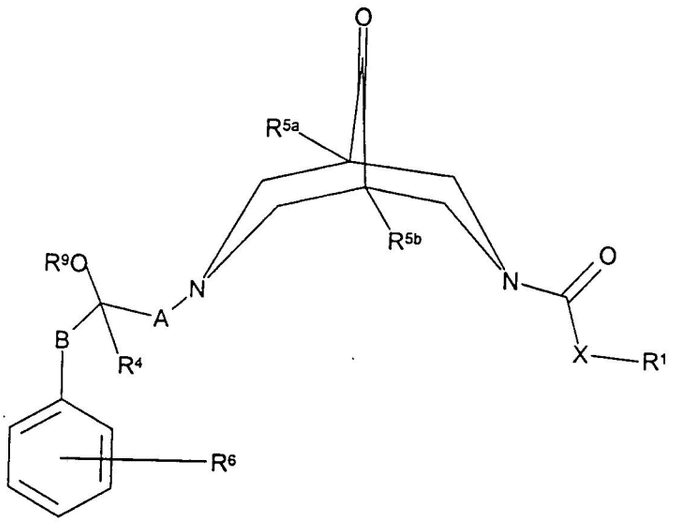
en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula V,



V

en donde L^2 representa un grupo desprendible (v.g., mesilato, tosilato ó Hal en donde Hal corresponde a lo previamente definido) y R^4, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., entre 35°C y la temperatura de reflujo) en presencia de una base apropiada (e.g. trietilamina ó K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo ó dimetilsulfóxido);

(c) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y R^3 representan ambos H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VI,



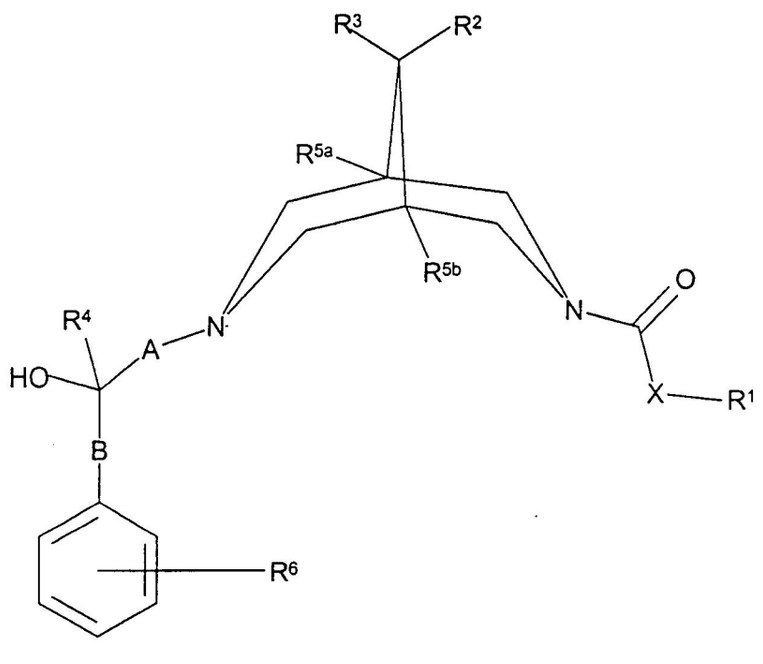
VI

en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b} R^6, R^9, A, B y X corresponden a lo previamente definido; y en el cual el grupo C=O que sirve de cabeza de puente puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., borohidruro de sodio ó cianoborohidruro de sodio) y un solvente orgánico apropiado (v.g., un

alcohol de cadena corta); cuando se activa el grupo C=O, el paso de activación puede llevarse a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., un alcohol alquílico de cadena corta tal como metanol, etanol ó IPA), después de lo cual el agente reductor pueden agregarse a la mezcla de reacción y efectuarse la reducción a una temperatura entre 60°C y la temperatura de reflujo ventajosamente en presencia de un apropiado ácido orgánico (v.g., ácido acético);

(d) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 representa H ó OH y el otro representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VI, previamente ya definida, en presencia de un agente reductor moderado, e.g. borohidruro de sodio, y un solvente orgánico apropiado (v.g., alcohol alquílico de cadena corta tal como metanol ó etanol);

(e) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula VII,



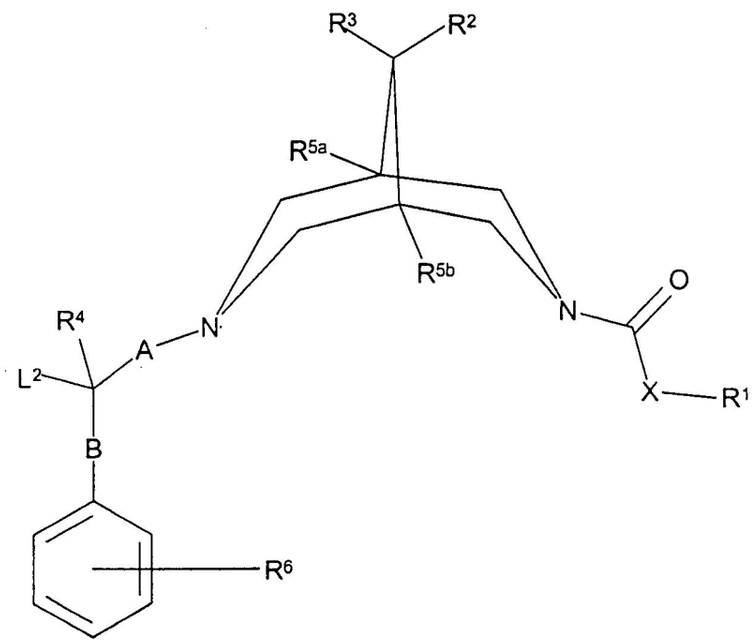
VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula VIII,

$$R^{9a}OH \qquad \text{VIII}$$

en donde R^{9a} representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, en donde d y Het^2 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo, bajo las condiciones del tipo de la reacción de Mitsunobu (v.g., en presencia de por ejemplo trifenilfosfina, un derivado azodicarboxilato (v.g., dietilazodicarboxilato ó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano));

(f) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde L^2 corresponde a lo previamente definido y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a},

R^{5b}, R^6, A, B y X concuerdan con lo previamente definido, con un compuesto de fórmula VIII previamente ya definida, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo, bajo condiciones del tipo de Williamson (i.e. en presencia de una base apropiada (v.g., KOH ó NaH) y un solvente orgánico apropiado (e.g. dimetilsulfóxido ó DMF));

(g) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa $C(O)R^{10}$ y R^{10} corresponde a lo previamente definido, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula VII previamente ya definida, con un compuesto de fórmula X,

$$R^{10}CO_2H \qquad X$$

en donde R^{10} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (v.g., 25°C) en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (v.g., 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), un catalizador apropiado (v.g., 4-dimetilaminopiridina) y un solvente orgánico inerte respecto de la reacción (v.g., THF);

(h) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 concuerda con lo previamente definido, acoplamiento de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 (según sea apropiado) representa OH y un compuesto de fórmula XI,

$$R^8CO_2H \qquad XI$$

en donde R^8 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (v.g., 25°C) en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (v.g., 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), un catalizador apropiado (v.g., 4-dimetilaminopiridina) y un solvente orgánico inerte respecto de la reacción (v.g., THF);

(i) para compuestos de fórmula I los cuales sean derivados N-óxido

formados en el nitrógeno de la bispidina, oxidación del correspondiente nitrógeno de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I, en presencia de un agente oxidante apropiado (v.g., ácido *m*-cloroperbenzoico), por ejemplo a 0°C en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DCM);

(j) para compuestos de fórmula I que sean derivados de sales de amonio cuaternario con grupos alquil C_{1-4}, en los que el grupo alquil va ligado a un nitrógeno de la bispidina, reacción, en el nitrógeno de la bispidina, de un correspondiente compuesto de fórmula I, con un compuesto de fórmula XII,

$$R^{x}Hal \qquad XII$$

en donde R^{x} representa alquil C_{1-4} y Hal corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente y en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DMF), a lo cual sigue una purificación (usando v.g., HPLC) en presencia de una fuente apropiada de contraiones (v.g., NH_4OAc);

(k) reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XIII,

$$R^{1}XH \qquad XIII$$

en donde R^1 y X corresponden a lo previamente definido, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol, por ejemplo por reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., THF); ó

(l) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 ó ambos, representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ en donde uno entre R^{7a} y R^{7b} ó ambos, representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ (según sea

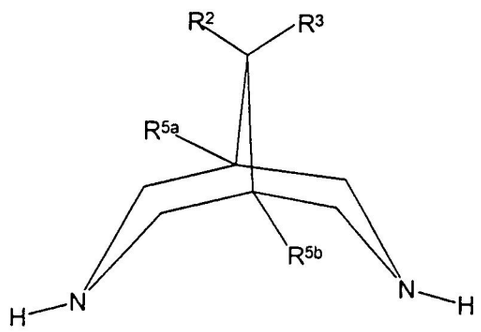
apropiado) en el cual R^{7a} y/o R^{7b} (según sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula XIIIA,

$R^{7c}L^1$ XIIIA

en donde R^{7c} representa alquil C_{1-6} y L^1 corresponde a lo previamente definido; por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por los expertos en este campo de la industria; ó

(m) conversión de un sustituyente R^6 en otro, usando técnicas bien conocidas por los expertos en este campo de la industria.

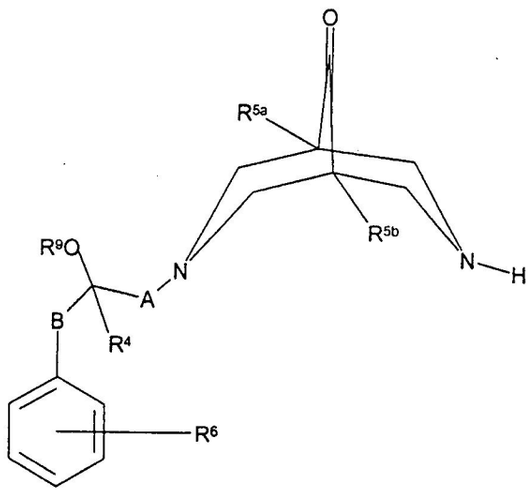
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XIV,



XIV

en donde R^2, R^3, R^{5a} y R^{5b} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula V previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso paso (b)).

Los compuestos de fórmula II en los cuales R^2 y R^3 son ambos H pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XV,



XV

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido, y en donde el grupo C=O puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso).

Los compuestos de fórmula II en los cuales R^2 representa OH y R^3 representa C_{1-4} alquil opcionalmente sustituido, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XV, ó un derivado protegido de éste, con un compuesto de fórmula XVI,

$$R^{3a}MgHal \qquad XVI$$

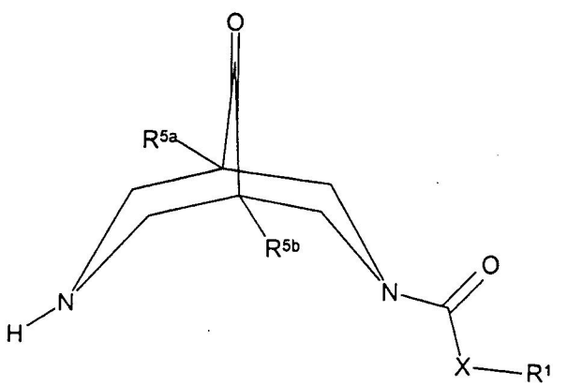
en donde R^{3a} representa alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más grupos ciano) y Hal corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre –25°C y la temperatura ambiente en presencia de un solvente apropiado (v.g., dietil éter).

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XIV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula III previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso)

Los compuestos de fórmula IV pueden alternativamente prepararse por

reacción de un compuesto de fórmula XIV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XIII, previamente ya definida, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (k) del proceso).

Los compuestos de fórmula IV en los cuales R^2 y R^3 representan H, pueden alternativamente prepararse por reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XVII,

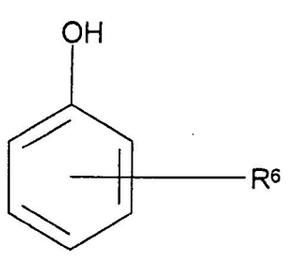


XVII

en donde R^1, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido, y en la cual el grupo C=O que sireve de cabeza de puente puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, por ejemplo como se describió antes para la preparación de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso).

Los compuestos de fórmula V pueden prepararse por técnicas convencionales. Por ejemplo los compuestos de fórmula V en los cuales:

(1) B representa $-(CH_2)_mO-$ pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XVIII,



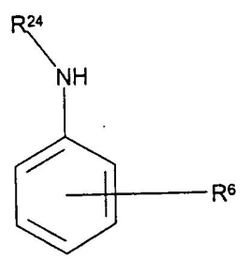
XVIII

en donde R^6 corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XIX,

$$L^{4\sim}(CH_2)_m\text{-}C(OR^9)(R^4)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XIX}$$

en donde L^4 representa un grupo desprendible apropiado (v.g., Hal) y Hal, m, R^4, R^9, A y L^2 corresponden a lo previamente definido;

(2) B representa -C(O)N(R^{24})-, pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto of fórmula XX,



XX

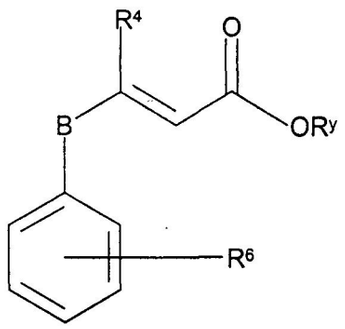
en donde R^6 y R^{24} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de formula XXI,

$$L^4\text{-}C(O)\text{-}C(OR^9)(R^4)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XXI}$$

en donde L^4, R^4, R^9, A y L^2 corresponden a lo previamente definido;

en ambos casos, bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula V en los cuales A representa alquileno C_2 y R^9 representa alquil $C_{1\text{-}6}$ opcionalmente sustituido, -$(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó -$(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, pueden alternativamente prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VIII previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXII,



XXII

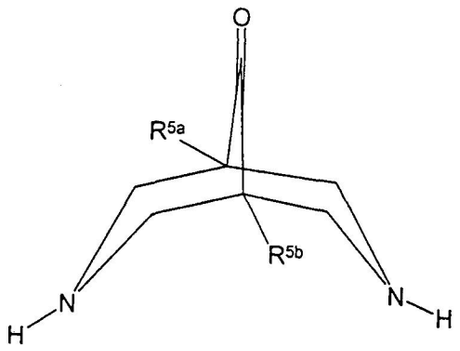
en donde R^y representa alquil C_{1-4} ó aril (estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-4} ó halo) y R^4, R^6 y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g., K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo), a lo cual sigue la conversión del grupo éster en un grupo L^2 (en donde L^2 corresponde a lo previamente definido), bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula V en los cuales B representa $-(CH_2)_mS(O)-$ ó $-(CH_2)_mS(O)_2-$ pueden prepararse por oxidación de un correspondiente compuesto de fórmula V en donde B represente $-(CH_2)_mS-$, en donde m corresponde a lo previamente definido, en presencia de una cantidad apropiada de un agente oxidante apropiado (v.g., ácido *m*-cloroperbenzoico) y un solvente orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse de manera similar a como se hizo para los compuestos de fórmula I (véase por ejemplo, pasos (a) ó (b) del proceso).

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse por reemplazo del grupo OH de un compuesto de fórmula VII por un grupo L^2 bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula XIV en los cuales R^2 y R^3 son ambos H, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXIII,

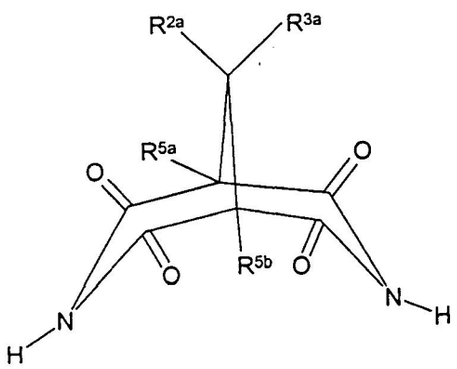


XXIII

en donde R^{5a} y R^{5b} corresponden a lo previamente definido, bajo apropiadas condiciones (por ejemplo condiciones tales como aquellas descritas con respecto a la preparación de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso)).

Los compuestos de fórmula XIV en los cuales R^2 representa OH y R^3 no representa H, pueden prepararse por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula XXIII previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XVI previamente ya definida, bajo condiciones apropiadas (por ejemplo condiciones tales como aquellas descritas antes en el presente documento para la producción de compuestos de fórmula II en los cuales R^2 representa OH y R^3 representa R^{3a}).

Los compuestos de fórmula XIV en los cuales R^2 y R^3 juntos representan $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXIV,

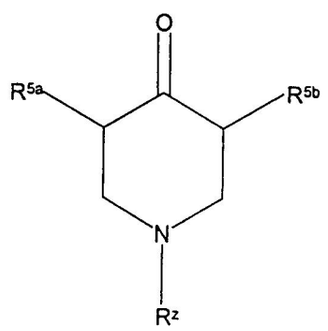


XXIV

en donde R^{2a} y R^{3a} tomados en conjunto representan $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$ y R^{5a} y R^{5b} corresponden a lo previamente definido, en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., $LiAlH_4$)

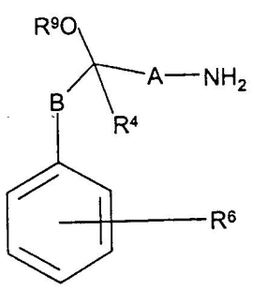
bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmulas VI, XV, XVII y XXIII pueden prepararse, ventajosamente, por reacción de un compuesto de fórmula XXV,



XXV

en donde R^z representa H ó -C(O)XR^1 y R^1, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido, ó un derivado protegido de éste, con (si es apropiado) ya sea (1) un compuesto de fórmula XXVI,

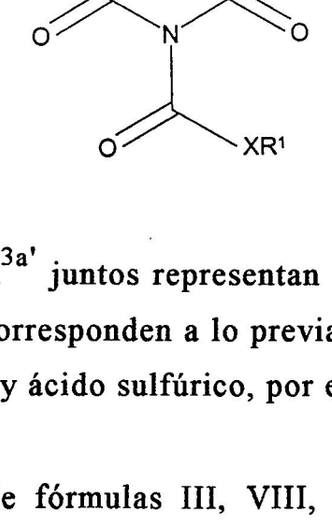


XXVI

ó un derivado protegido de éste, en donde R^4, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido, ó (2) NH_3 (ó un derivado protegido (v.g., con bencil) de éste), en todos los casos en presencia de un formaldehido (i.e. una fuente apropiada de formaldehido, tales como paraformaldehido ó una solución de formalina).

La formación de compuestos de fórmulas VI, XV, XVII y XXIII puede llevarse a cabo de esta forma, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (dependiendo de la concentración de los reactantes) en presencia de un solvente apropiado (v.g., etanol ó metanol) y, preferiblemente, en presencia de un ácido orgánico (v.g., un ácido carboxílico C_{1-6}, especialmente ácido acético).

Los compuestos de fórmula XXIV pueden prepararse siguiendo técnicas las cuales son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXIV en los cuales R^{2a} y R^{3a} juntos representan $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$ y R^{5a} y R^{5b} son ambos H, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

en donde $R^{2a'}$ y $R^{3a'}$ juntos representan $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, y X, R^1, R^{5a} y R^{5b} corresponden a lo previamente definido, con una mezcla de ácido fosfórico y ácido sulfúrico, por ejemplo a 120°C.

Los compuestos de fórmulas III, VIII, X, XI, XII, XIII, XIIIA, XVI, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXV, XXVI y XXVII, y los derivados de éstos, se encuentran bien sea disponibles en el comercio, son bien conocidos en la literatura, ó pueden obtenerse ya sea por analogía con los procesos descritos en el presente documento, ó pueden prepararse por procedimientos convencionales de síntesis, siguiendo técnicas estándares, a partir de materiales de partida de facil consecución usando usando reactantes y condiciones de reacción apropiados.

Los sustituyentes en el aril (v.g., fenil), y (si es apropiado) en el (los), grupo(s) heterocíclico(s) presente(s) en los compuestos definidos en el presente documento pueden convertirse en otros sustituyentes usando técnicas que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, el nitrobenceno puede reducirse para formar un aminobenceno, el hidroxi puede convertirse en alcoxi, el alcoxi puede hidrolizarse a hidroxi, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Podrá apreciarse por parte de aquellos expertos en este campo de la industria que, en los procesos descritos anteriormente, los grupos funcionales de compuestos intermediarios pueden encontrarse, o pueden necesitar ser, protegidos por grupos protectores.

Entre los grupos funcionales que deseablemente se deben proteger se incluyen los grupos hidroxi, amino y ácido carboxílico. Entre los grupos protectores apropiados para la funcionalidad hidroxi se incluyen los grupos trialquilsilil y diarilalquilsilil (v.g., *tert*-butildimetilsilil, *tert*-butildifenilsilil ó trimetilsilil), tetrahidropiranil y alquilcarboniloxi (v.g., grupos metil- y etilcarboniloxi). Entre los grupos protectores apropiados para el grupo funcional amina se incluyen bencil, *tert*-butiloxicarbonil, 9-fluorenilmetoxicarbonil ó benciloxicarbonil. Entre los grupos protectores apropiados para la funcionalidad ácido carboxílico se incluyen los alquil C_{1-6} ó bencil ésteres.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes ó después de cualquiera de los pasos de reacción descritos en el presente documento.

Los grupos protectores pueden removerse siguiendo técnicas bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria y las descritas en el presente documento.

Una descripción completa del uso de grupos protectores se encuentra en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edición, T. W. Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Los expertos en este campo de la industria pueden apreciar que con el fin de obtener compuestos acordes con la presente invención de manera alternativa, y, en algunas ocasiones, de modo mas conveniente, los pasos individuales de los procesos mencionados en el presente documento, pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente dentro de la ruta general, v.g., (puede agregarse sustituyentes a y/o realizarse transformaciones químicas en, diferentes intermediarios a aquellos relacionados con una reacción en particular). Esto dependerá *inter alia* de factores tales como la naturaleza de los demás grupos funcionales presentes en un substrato en particular, la disponibilidad de los intermediarios claves y la estrategia adoptada para las protección de los grupos (si hay luga a ello). Claramente, el tipo de química involucrada influenciará la elección de los reactantes que se van usar en dichos pasos de síntesis, la necesidad, y el tipo, de grupos protectores que se vayan a emplear, y la secuencia seguida para llevar a cabo la síntesis.

También puede ser apreciado por parte aquellos expertos en este campo de la industria que, si bien ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula I, los cuales pueden prepararse antes de llegar a una etapa de desprotección final, pueden no poseer de por si una actividad farmacológica, dichos derivados pueden administrarse por vía parenteral u oral, y luego de sufrir un metabolismo en el cuerpo, forman compuestos acordes con la presente invención los cuales si son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "precursores de drogas". Por otra parte, hemos encontrado que ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar como prescursores de drogas de compuestos de fórmula I.

Quedan incluidos dentro del alcance de la invención, todos los prescursores de drogas de los compuestos de fórmula I.

Algunos de los intermediarios referidos antes en el presente documento

son novedosos. De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona en consecuencia: (a) un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste, (b) un compuesto de fórmula IV previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} son ambos H, entonces por lo menos uno entre R^2 y R^3 represente OR^7, $OC(O)R^8$ o alquil C_{1-4}, grupo alquil que va sustituido y/o terminado con uno o más grupos nitro ó ciano; (c) un compuesto de fórmula VI, previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste; (d) un compuesto de fórmula XV previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste.

Uso Farmacéutico y Médico

Los compuestos de la presente invención son útiles debidos a que poseen actividad farmacológica. Estos compuestos se encuentran por consiguiente indicados para uso en productos farmacéuticos.

Por lo tanto, de acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de uso en productos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad electrofisiológica sobre el miocardio, tal como se demostrará en las pruebas que se describen más adelante.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean por consiguiente útiles tanto en la profilaxis como el tratamiento de las arritmias, y en particular las arritmias atriales y ventriculares.

Los compuestos de la presente invención se encuentran por lo tanto indicados en el tratamiento ó profilaxis de enfermedades cardíacas, ó para indicaciones relacionadas con enfermedades cardíacas, en las cuales se cree que las arritmias juegan un papel importante, entre las cuales se incluyen: la enfermedad cardíaca isquémica, ataques cardíacos súbitos,

infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca y eventos tromboembólicos.

En el tratamiento de las arritmias, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención retardan selectivamente la repolarización cardíaca, prolongando de esta manera el intervalo QT, y en particular, dichos compuestos exhiben actividad de clase III. Si bien se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben en particular una actividad de clase III, en el tratamiento de las arritmias, su modo o modos de acción no necesariamente se restringen a dicha clase de actividad.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde la invención a una persona que sufra, ó sea susceptible, a tal condición.

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención normalmente se administrarán por vía oral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, por inhalación, ó por cualquiera otra ruta parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas las cuales comprenden el ingrediente activo ya sea a manera de su base libre, un intercambiador iónico ó una sal del tipo de las obtenidas por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del tipo de desorden y del paciente a ser tratado, así como también de la ruta de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Los compuestos de la presente invención pueden también combinarse con

cualquiera otra droga útil en el tratamiento de arritmias y/o otros desordenes cardiovasculares.

De acuerdo a un aspecto más de la presente invención se proporciona por lo tanto una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en mezcla con un auxiliar de formulación, diluente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

Las dosis diarias apropiadas de los compuestos de la presente invención para el tratamiento terapéutico de humanos van desde 0,05 hasta 5,0 mg/kg de peso corporal para efectos de la administración parenteral.

Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja que son eficaces para combatir las arritmias cardíacas.

Los compuestos de la presente invención pueden también tener la ventaja de que pueden ser - más eficaces, menos tóxicos, tener un rango más amplio de actividad (incluyendo aquí la exhibida en cualquier combinación de actividades de clase I, clase II, clase III y/o clase IV (especialmente de clase I, clase II y/o clase IV además de la actividad propia de clase III)), más potentes, una acción más prolongada, producir más pocos efectos secundarios (incluyendo una incidencia más baja de proarritmias del tipo de *torsades de pointes)*, son más fácilmente absorbidos, y pueden a la vez tener otras propiedades farmacológicas – frente a todos los compuestos conocidos en este campo de la ciencia y la técnica.

Pruebas Biológicas

Prueba A

Efectos Electrofisiológicos Primordiales en Conejillos de Indias Anestesiados

Se utilizaron conejillos de Indias con pesos entre 660 y 1 100 g. Los animales se alojaron durante por lo menos una semana antes de iniciar el experimento y tuvieron libre acceso a la comida y al agua de bebida durante dicho período.

La anestesia se indujo mediante una inyección intraperitoneal de pentobarbital (40 - 50 mg/kg) y se introdujeron catéteres en una arteria carótida (para efectos de registrar la presión sanguínea y tomar muestras de sangre) y también en una vena yugular (para efectos de infusión de la droga). Se colocaron electrodos de aguja en las extremidades de los animales para registrar los ECGs (lead II). Se colocó un termistor en el recto y el animal se puso sobre una manta o cojín de calentamiento, graduado para obtener una temperatura rectal entre 37,5 y 38,5°C.

Se realizó unas traqueotomía y el animal recibió ventilación artificial con aire ambiental mediante el uso de un pequeño ventilador para animales, graduado para mantener valores de gases sanguíneos dentro del rango normal para la especie. Con el propósito de reducir las influencias autonómicas, se cortaron ambos nervios vagales en el cuello, y se suministraron 0,5 mg/kg de propranolol intravenosamente, 15 minutos antes de iniciar el experimento.

Se expuso el epicardio ventricular izquierdo mediante una toracotomía de costado izquierdo, y se acondicionó un electrodo de succión diseñado a la medida para efectos de registrar el potencial de acción monofásico (MAP, siglas de monophasic action potential) a la pared del ventrículo izquierdo. El electrodo se mantuvo en posición de modo que pudiera registrar una señal aceptable, de lo contrario debía trasladarse a una nueva posición. Se sujetó un electrodo bipolar para el pacing (marcación controlada de la frecuencia cardíaca) al atrium izquierdo. El pacing (con una duración de 2 milisegundos, v.g., dos veces el umbral diastólico) se realizó empleando un estimulador de corriente constante fabricado específicamente para el experimento. El corazón se controló para que

exhibiera una frecuencia justo por encima de la frecuencia sinusal normal durante 1 minuto cada quinto minuto durante todo el estudio.

La presión sanguínea, la señal MAP y el lead II ECG (terminal II del electrocardiógrafo) se registraron en un aparato Mingograph de inyección de tinta (Siemens-Elema, Suecia). Todas las señales se capturaron (frecuencia de muestreo 1 000 Hz) en un PC durante los últimos 10 segundos de cada secuencia de pacing y los últimos 10 segundos del siguiente minuto del ritmo sinusal. Las señales se procesaron usando un programa elaborado para este experimento y desarrollado para la captura y análisis de señales fisiológicas medidas en los animales de experimentación (véase Axenborg an Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. **41,** 55 (1993)).

El procedimiento de la prueba consistió en la toma de dos registros de control basales (iniciales), a intervalos de 5 minutos, tanto durante el pacing como durante el ritmo sinusal. Después del registro del segundo control, se infundió la primera dosis de la sustancia de prueba utilizando un volumen de 0,2 mL dentro del catéter de la vena yugular durante 30 segundos. Tres minutos más tarde, se dio inicio al pacing (marcaje del paso) y se tomó un nuevo registro. Cinco minutos después de administrada una dosis previa, se administraba la siguiente dosis de la sustancia de prueba. Durante cada experimento, se suministraron de seis a 10 dosis consecutivas.

Análisis de los Datos

De las numerosas variables medidas en este análisis, tres se seleccionaron como las más importantes para efectos de comparación y selección de los compuestos activos. Las tres variables seleccionadas fueron: duración del potencial de acción monofásico (MAP) a un valor de repolarización del 75 % durante el pacing; el tiempo de conducción atrio-ventricular (AV) (definido como el intervalo entre la pulsación de marcaje de paso atrial

(atrial pace pulse) y el inicio del MAP ventricular) durante el pacing; y la frecuencia cardíaca (definida como el intervalo RR durante el ritmo sinusal). Se midió la presión sanguínea sistólica y diástolica con el fin de juzgar el status hemodinámico de los animales anestesiados. Además, se revisó el ECG en cuanto al desarrollo de arritmias y/o la presencia de cambios morfológicos.

El promedio de los dos registros de control se fijó como el cero del experimento y los efectos registrados después de las dosis consecutivas de la sustancia de prueba se expresaron como cambios en % respecto de este valor. Al graficar estos valores en % versus la dosis acumulada administrada antes de cada registro, fue posible la elaboración de curvas dosis-respuesta. De esta forma, cada experimento generó tres curvas dosis-respuesta, una para la duración del MAP, una para el tiempo de conducción AV y otra para la frecuencia sinusal (intervalo RR). Se calculó una curva promedio de todos los experimentos realizados con una sustancia de prueba, y a partir de dicha curva se sacaron los valores de potencia. Todas las curvas dosis-respuesta en estos experimentos se elaboraron mediante conexión lineal de los puntos de datos obtenidos. La dosis acumulada que prolongó la duración del MAP en un 10% respecto de los valores iniciales de referencia se utilizó como un índice que evalúa la potencia electrofisiológica de clase III del agente bajo investigación (D_{10}).

La presente invención puede además ilustrarse gracias a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro de masas

Finnigan MAT TSQ del tipo de triple cuadrupolo equipado con una interfase de electrospray (FAB-MS) y un espectrómetro de masas VG Platform II equipado con una interface de electrospray (LC-MS), un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo 6890 conectado a un espectrómetro de masas Hewlett-Packard model 5973A *vía* una columna Hewlett Packard HP-5-MS GC, ó en un cromatógrafo Shimadzu QP-5000 GC con espectrómetro de masas (CI, metano). Las mediciones de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C se registraron en los espectrómetros BRUKER ACP 300 y Varian UNITY plus 400 y 500, operando a frecuencias de ^{1}H de 300, 400 y 500 MHz respectivamente, y para ^{13}C a frecuencias de 75,5, 100,6 y 125,7 MHz, respectivamente. Alternativamente, las mediciones de RMN ^{13}C se registraron en un espectrómetro de masas BRUKER ACE 200 operando a una frecuencia de 50,3 MHz.

Los rotámeros pueden ó no aparecer en los espectros dependiendo de la facilidad de interpretación de estos. A menos que se indique lo contrario, los corrimientos químicos se expresan en ppm con el solvente como el patrón interno.

Ejemplo 1

tert-Butil 7-[4-(4-cianofenoxi)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(i) 3,7-Dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597.

(ii) 3,7-Dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597, pero utilizando 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (proveniente del paso (i) anterior) en lugar de N-bencil-N'-metilbispidona.

(iii) 3-Bencil-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonano

Una solución de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (ii) anterior; 97 g; 6,4 mmol) en etanol acuoso (95%) se hidrogenó sobre Pd 5% /C a 1 atmósfera, hasta el momento en que el análisis por TLC indicara que la reacción se había completado. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título con rendimiento cuantitativo.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 30.1, 33.4, 36.0, 52.5, 59.6, 64.3, 126.9, 128.3, 128.7, 138.8

(iv) *tert*-Butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó lentamente di-*tert*-butil dicarbonato a una solución de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (iii) anterior; 60 g; 277 mmol) en THF (600 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el material de partida (según lo indicó el análisis mediante TLC). Luego el solvente se removió bajo presión reducida para producir con rendimiento cuantitativo el compuesto del sub-título.

(v) *tert*-Butil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del subtítulo se preparó con rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en el paso (iii) anterior, usando *tert*-butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (obtenido en el paso (iv) anterior) en lugar de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

RMN ^{13}C en CDCl3: δ 28.05, 28.29, 31.33, 48.35, 49.11, 51.53,79.34, 155.16

(vi) 4-(1-{[1-(*tert*-Butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-3-butenil)benzonitrilo

Se agregó imidazol (11,5 g; 170 mmol) y *tert*-butildimetilsilil cloruro (12

g; 80 mmol) a una solución agitada de 1-(*p*-cianofenil)-3-buten-1-ol (11,5 g; 87 mmol) en DMF (50 mL), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 10 h. El solvente se evaporó luego y el residuo se particionó entre agua y dietil éter, la capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía de columna (CH_2Cl_2) con lo cual se obtuvo el compuesto del subtítulo con un rendimiento del 86%.

(vii) 4-(1-{[1-(*tert*-Butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-4-hidroxibutil)-benzonitrilo

El complejo borano-sulfuro de metilo (13 mL; 2 M; 26 mmol) se agregó a una solución enfriada (0°C), agitada de 4-(1-{[1-(*tert*-butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-3-butenil)benzonitrilo (obtenido en el paso (vi) anterior; 15,2 g; 53 mmol) en THF (100 mL). Después de que se hubo completado la adición, la reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, y la agitación se continúo hasta que todo el material de partida se había consumido (según lo indicara la tlc). La temperatura se disminuyó nuevamente a 0°C, y se agregó una solución acuosa de perborato de sodio tetrahidratado (19 g; 123 mmol en 55 mL). La mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 12 h a temperatura ambiente de que se agregara salmuera (100 mL) y dietil éter (150 mL). La capa orgánica se separó luego, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía de columna (hexano:EtOAc; 1:1) con lo cual se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 85%.

(viii) 4-{[1-(*tert*-Butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-4-(4-cianofenil)butil metanosulfonato

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (7,9 g; 69 mmol) y trietilamina (10,3 g; 102 mmol) a una solución enfriada (0°C) y agitada de 4-(1-{[1-(*tert*-butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-4-hidroxibutil)benzonitrilo (obtenido en el paso (vii) anterior; 20,8 g; 69 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL), La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente hasta que todo el material de partida se había consumido (según lo indicara la TLC)), Se agregó

agua (200 mL) y la capa orgánica se separó, se secó y se concentró con lo cual se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 98%.

(ix) *tert*-Butil-7-[4-(4-cianofenil)-4-{[1-(*tert*-butil)-1,1-dimetilsilil]-oxi}butil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó carbonato de potasio anhidro (0,96 g; 7 mmol) y *tert*-butil-3,7-diazabiciclo[3,3,1]nonano-3-carboxilato (obtenido en el paso (v) anterior; 1,13 g; 5 mmol) a una solución agitada de 4-{[1-(*tert*-butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-4-(4-cianofenil)butil metanosulfonato (obtenido en el paso (viii) anterior; 1,92 g; 5 mmol) en MeCN (5 mL), bajo una atmósfera inerte (N_2). Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (ac.), luego se separó la capa orgánica, se secó y concentró. La purificación usando cromatografía de columna (CH_2Cl_2:MeOH; 19:1) produjo el compuesto del título con un rendimiento del 96%.

(x) *tert*-Butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,95 mmol) a una solución agitada de *tert*-butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-{[1-(*tert*-butil)-1,1-dimetilsilil]oxi}-butil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (obtenido en el paso (ix) anterior; 0,44 g; 0,85 mmol) en THF (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó luego y el residuo se sometió a cromatografía de columna (MeCN:MeOH; gradiente entre 0 - 10% de MeOH) para producir así el compuesto del título con un rendimiento del 70 %.

ESI-MS: $m/z = 400.0$ $(M + H^+)$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.26, 28.37, 30.10, 37.26, 37.63, 47.68, 48.53, 57.73, 58.34, 59.12, 72.49, 78.95, 110.03, 119.05, 126.59, 131.71, 151.05,155.58

(xi) *tert*-Butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó trifenilfosfina (1,11 g; 4,25 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,07 g; 4,25 mmol) en 15 mL CH_2Cl_2 a una solución agitada de 3,4-dimetoxifenol (0,65 g; 4,25 mmol) y *tert*-butil-7-[4-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato (obtenido en el paso (x) anterior; 0,85 g; 2,12 mmol). Después de 3 h, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en ácido tartárico acuoso (1 M; 25 mL) y la solución se lavó con dietil éter. La fase acuosa se alcalinizó y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica obtenida en esta segunda extracción se separó, se secó (Na_2SO_4) y luego se concentró con lo cual se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 21 %.

Ejemplo 2

tert-Butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-(4-hidroxifenoxi)butil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(i) 4-{1-[4-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenoxi]-3-butenil}benzonitrilo

Se mezclaron 4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenol (19,0 g; 0,1 mol) y 4-(1-hidroxi-3-butenil)benzonitrilo (17,8 g; 0,1 mol) en tolueno, y se enfrió a 0°C (bajo nitrógeno). Se agregó TBP (22,9 g; 0,11 mol), y luego ADDP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en el transcurso de una noche, se filtró, y evaporó. La purificación por cromatografía en sílica produjo 24 g (68,7%) del compuesto deseado.

(ii) 4-{4-Hidroxi-1-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenoxi]butil}-benzonitrilo

El 4-{1-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi]-3-butenil}benzonitrilo (obtenido en el paso (i) anterior; 4,6 g; 13 mmol) se disolvió en THF seco (50 mL) bajo argón y se enfrió a –5°C. Se agregó luego el complejo borano-metilsulfuro (BH_3 x SMe_2) (3,5 mL de una solución 2 M en éter) gota a gota a una temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla se agitó a dicha

temperatura durante 1,5 h. Después de 4 h a temperatura ambiente, la tlc reveló que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de 14 mL de H_2O y 5 g de $NaBO_3$. La mezcla se agitó en el transcurso de una noche, se decantó el solvente, y el residuo se trató con éter y se decantó. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica (*iso*-propanol : acetato de etilo: heptano; 5:20:70).

Rendimiento: 2,44 g (58%).

(iii) 4-(4-Cianofenil)-4-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi]butil metanosulfonato

El compuesto del subtítulo se preparó con rendimiento cuantitativo a partir del 4-{4-hidroxi-1-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenoxi]butil}-benzonitrilo (obtenido en el paso (ii) anterior) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (viii) anterior.

(iv) *tert*-Butil 7-{4-(4-cianofenil)-4-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-fenoxi]butil}-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del subtítulo se preparó con un rendimiento del 75 % a partir de 4-(4-cianofenil)-4-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenoxi]butil metanosulfonato (obtenido en el paso (iii) anterior) y del *tert*-butil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (véase Ejemplo 1(v) anterior) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1 (ix) anterior.

(v) *tert-Butil* 7-[4-(4-cianofenil)-4-(4-hidroxifenoxi)butil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El *tert*-Butil 7-{4-(4-cianofenil)-4-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-fenoxi]butil}-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (obtenido en el paso (iv) anterior; 2.33 g; 4.0 mmol), se disolvió en THF (40 mL), ácido acético (20 mL) y H_20 (10 mL). La mezcla se agitó a 35°C durante 2 días. La mezcla se alcalinizó con NaOH 10 M (en frío). La extracción con DCM, la separación de la capa orgánica, la evaporación del solvente

y la cromatografía en sílica (CH_3CN) permitió la obtención de 1,43 g (72%) del compuesto del título.

ESI-MS: m/z = 492.1 (MH+)

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.66, 28.55, 28.88, 29.19, 31.51, 35.50, 35.77, 47.79, 48.88, 57.70, 57.88, 58.69, 58.78, 59.54, 78.93, 80.12, 110.97, 115.97, 117.03, 118.78, 126.97, 132.24, 147.80, 150.80, 151.27, 155.34

Ejemplo 3

tert-Butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-(4-piridinilmetoxi)butil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se lavó NaH (0,059 g; suspensión al 55% en aceite; 1,35 mmol) con éter de petróleo (fracción 40/60). Se agregaron 2 mL de DMSO. Se agregó gota a gota, a 0°C, *tert*-butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (véase Ejemplo 1(x) anterior; 0,54 g; 1,05 mmol) disuelto en 10 mL de DMF. Después de 15 minutos, se agregó 4-piridinilmetil cloruro (0,17 g; 1,05 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego a la temperatura ambiente en el transcurso de una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo:tolueno (1:1). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y agua. La evaporación *al vacío* produjo 0,56 g del producto crudo. La purificación en sílica (DCM:10% de MeOH) produjo 0,17 g (26%) del compuesto del título.

ESI-MS: m/z 491.0 (MH+)

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.35, 28.38, 28.74, 28.95, 31.25, 35.10, 47.51, 48.58, 57.89, 58.50, 59.08, 59.22, 68.92, 78.24, 81.42, 81.55, 111.26, 118.57, 121.52, 127.75, 132.19, 147.12, 147.47, 149.57, 154.86

Ejemplo 4

Los compuestos de los títulos correspondientes a los Ejemplos 1 a 3 anteriores se sometieron a la Prueba A, y se encontró que todos exhibían valores de D_{10} superiores a 6,0.

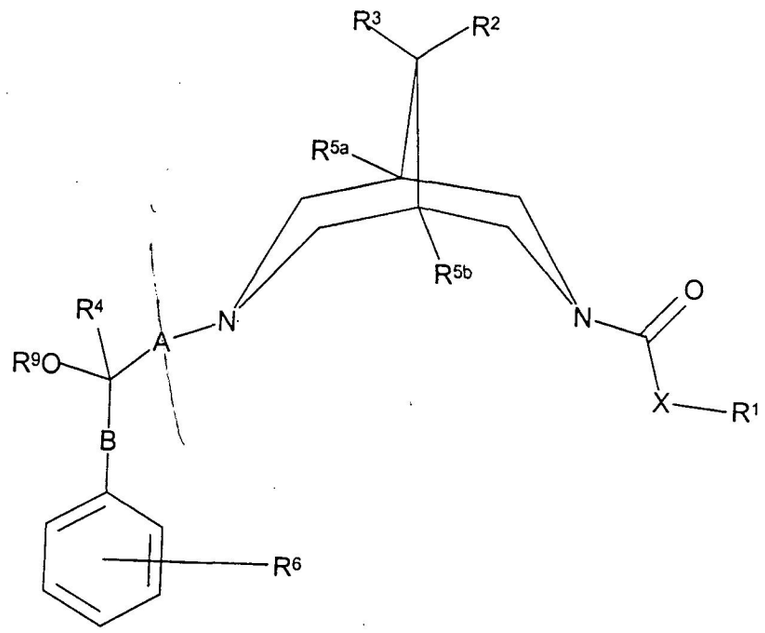
Abreviaturas

ADDP	=	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
ac.	=	acuosa(o)
atm.	=	atmósferas
DCM	=	diclorometano
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
Et	=	etil
EtOAc	=	acetato de etilo
FAB	=	Bombardeo con aceleración de partículas atómicas
h	=	horas
IPA	=	*iso*-propanol
LC	=	cromatografía líquida
HPLC	=	cromatografía líquida de alto rendimiento
Me	=	metil
MeCN	=	acetonitrilo
MeOH	=	metanol
min	=	minutos
Ms	=	mesilato
MS	=	espectroscopía de masas
NADPH	=	fosfato de la nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida
RMN	=	resonancia magnética nuclear
Pd/C	=	paladio sobre carbón
rt	=	temperatura ambiente.
sat.	=	saturada(o).
TBP	=	tributilfosfina
THF	=	tetrahidrofurano
tlc	=	cromatografía de capa fina

Los prefijos *n*-, *i*-, *s*-, y *t*- significan: normal, iso, secundario y terciario.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en donde

R^1 representa alquil C_{1-12}, $-(CH_2)_a$-aril, ó $-(CH_2)_a$-Het^1 (todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

a representa 0, 1, 2, 3, ó 4;

Het^1 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

X representa O ó S;

R^{5a} y R^{5b} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^2 y R^3 independientemente representan H, alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano), OR^7, $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ ó juntos forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$;

R^7 y R^8 independientemente representan H, alquil C_{1-6} ó $-(CH_2)_b$-aril (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

R^{7a} y R^{7b} representan independientemente H ó alquil C_{1-6};

b representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^4 representa H ó alquil C_{1-6};

R^9 representa $-C(O)R^{10}$, alquil C_{1-6}, $-(CH_2)_d$-aril ó $-(CH_2)_d$-Het^2 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{12}$ y/o $-N(H)S(O)_eR^{13}$);

R^{10} y R^{12} independientemente representan H, alquil C_{1-6}, Het^3 ó $-(CH_2)_f$aril (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{15}$ y/o $N(H)S(O)_2R^{16}$);

R^{13} representa alquil C_{1-6} ó $-(CH_2)_g$-aril (ambos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{14} y R^{15} independientemente representan H, alquil C_{1-6} ó aril;

R^{16} representa alquil C_{1-6} ó aril;

e representa 0, 1 ó 2;

d, f y g independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

Het^2 y Het^3 independientemente representan un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

R^6 representa uno ó más sustituyentes opcionales seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con $N(H)C(O)OR^{18a}$), alcoxi C_{1-6}, $-C(O)N(H)R^{19}$, $-NHC(O)N(H)R^{20}$, $-N(H)S(O)_2R^{21}$ y/o $-OS(O)_2R^{22}$;

R^{19} y R^{20} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^{18a}, R^{21} y R^{22} independientemente representan alquil C_{1-6};

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6} ó $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k-$ (grupo éste último en donde, el grupo $-(CH_2)_j-$ va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina; estos dos últimos grupos van opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos -OH);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$, $-(CH_2)_mO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_m-$ va ligado al átomo de carbono que porta OR^9 y R^4), $-C(O)N(R^{24})-$ (grupo éste último en donde el grupo -C(O)- va ligado al átomo de carbono que porta OR^9 y R^4), $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m-$ ó $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{24})$ va ligado al átomo de carbono que porta OR^9 y R^4);

j representa 1, 2, 3 ó 4;

k y m independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

n representa 0, 1 ó 2;

R^{23} representa H, alquil C_{1-6} ó $C(O)R^{25}$;

R^{24} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{25} representa H, alquil C_{1-6}, Het^4 ó $-(CH_2)_p$-aril (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

Het^4 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno o más sustituyentes =O;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que m no represente 0 cuando B representa $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$ ó $(CH_2)_mO-$.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde R^1 representa $-(CH_2)_a$-fenil opcionalmente sustituido, en el cual a es 0, 1, 2 ó 3, ó alquil C_{1-8} opcionalmente sustituido, opcionalmente insaturado, lineal, ramificado ó cíclico (éste último grupo puede también encontrarse interrumpido por un átomo de oxígeno).

3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 ó con la Reivindicación 2, en donde R^2 representa H.

4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^3 representa H.

5. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^4 representa H ó alquil C_{1-2}.

6. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{5a} y R^{5b} son ambos H ó son ambos metil.

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^6 representa uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6}, ciano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{19}$ y/o $-N(H)S(O)_2R^{21}$.

8. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde X representa O.

9. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde A representa un enlace sencillo ó un alquileno C_{1-6} lineal ó ramificado (grupo que también va opcionalmente interrumpido por O).

10. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mO-$ ó $-(CH_2)_mN(R^{24})-$ (en estos dos últimos casos, m es 1, 2 ó 3).

11. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^9 representa $C(O)R^{10}$ (en el cual R^{10} representa alquil C_{1-3} ó Het^3 opcionalmente sustituido); alquil C_{1-3}; fenil

opcionalmente sustituido; ó -$(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido (en el cual d es 0, 1 ó 2).

12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en co-mezcla con un auxiliar de formulación, diluente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptable, diluente ó vehículo portador.

13. Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11.

14. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 para uso como un producto farmacéutico.

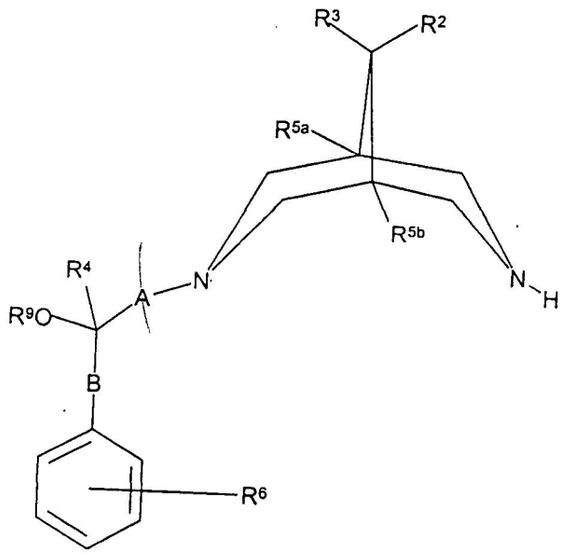
15. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

16. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 para ser empleado como ingrediente activo en la manufactura de un medicamento la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

17. Un compuesto acorde con la Reivindicación 16, en donde la arritmia es una arritmia atrial ó una ventricular.

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1, proceso el cual comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



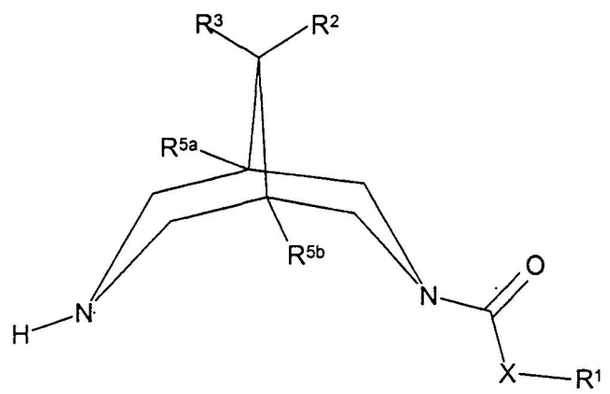
II

en donde R^2, R^3, R^4, R^{5a} y R^{5b}, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,

$$R^1XC(O)L^1 \qquad \text{III}$$

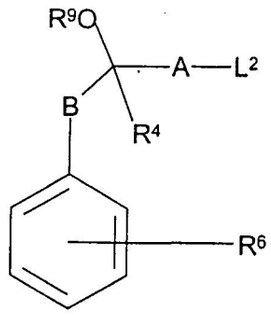
en donde L^1 representa un grupo desprendible y R^1 y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1,

(b) reacción de un compuesto de fórmula IV



IV

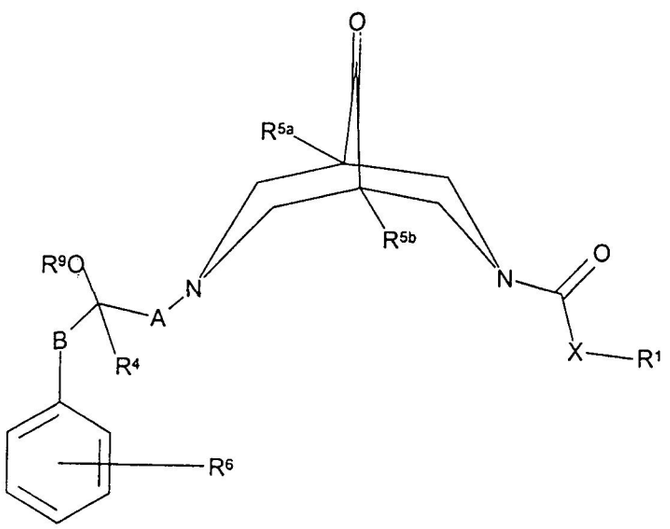
en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



V

en donde L^2 representa un grupo desprendible y R^4, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

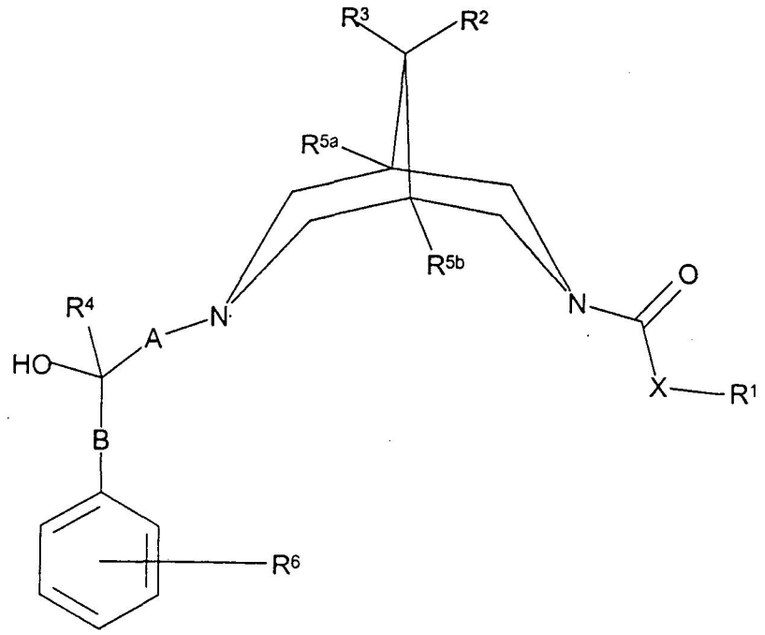
(c) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 representa H ó OH y el otro representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b} R^6, R^9, A, B y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(d) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula VII,



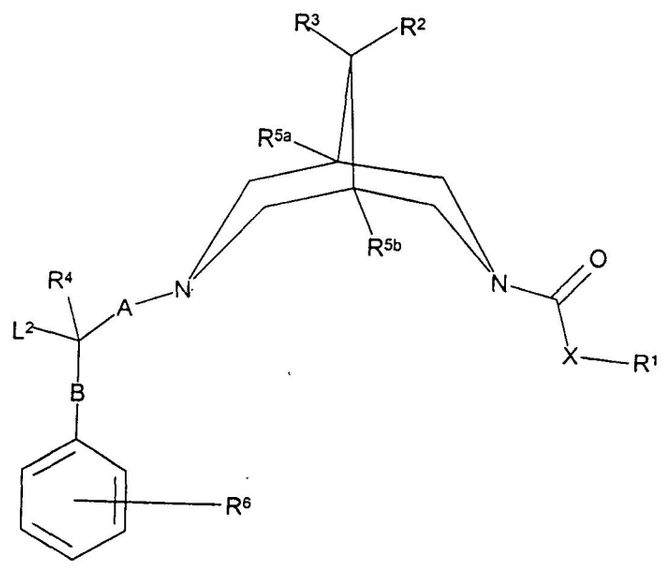
VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VIII,

$$R^{9a}OH \qquad \text{VIII}$$

en donde R^{9a} representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, en donde d y Het^2 corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(e) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde L^2 corresponde a lo previamente definido y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y X concuerdan con lo definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VIII previamente ya definida;

(f) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa $C(O)R^{10}$ y R^{10} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula VII previamente ya definida, con un compuesto de fórmula X,

$$R^{10}CO_2H \qquad X$$

en donde R^{10} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(g) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 concuerda con lo definido en la Reivindicación 1, acoplamiento de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 (según sea apropiado) representa OH, con un compuesto de fórmula XI,

$$R^8CO_2H \qquad XI$$

en donde R^8 corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(h) para compuestos de fórmula I los cuales sean derivados N-óxido formados en el nitrógeno de la bispidina, oxidación del correspondiente nitrógeno de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I;

(i) para compuestos de fórmula I que sean derivados de sales de amonio cuaternario con grupos alquil C_{1-4}, en los que el grupo alquil va ligado a un nitrógeno de la bispidina, reacción, en el nitrógeno de la bispidina, de un correspondiente compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula XII,

R^xHal XII

en donde R^x representa alquil C_{1-4} y Hal representa Cl, Br ó I;

(j) reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XIII,

R^1XH XIII

en donde R^1 y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol;

(k) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3, ó ambos, representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ en donde uno entre R^{7a} y R^{7b}, ó ambos, representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ (según sea apropiado) en el cual R^{7a} y/o R^{7b} (según sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula XIIIA,

$R^{7c}L^1$ XIIIA

en donde R^{7c} representa alquil C_{1-6} y L^1 corresponde a lo previamente definido;

(l) conversión de un sustituyente R^6 en otro; ó

(m) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1

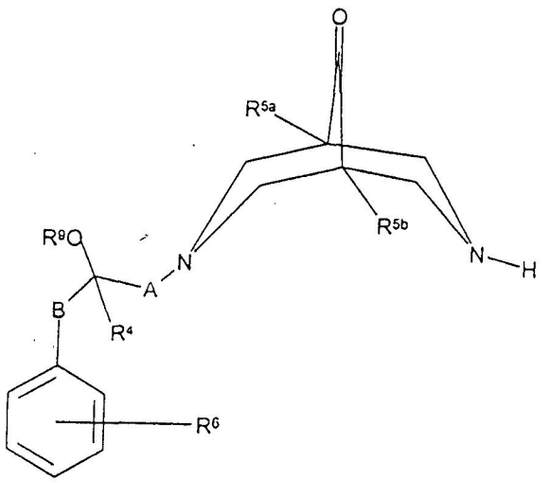
19. Un compuesto de fórmula II acorde con la Reivindicación 19, ó un derivado protegido de éste.

20. Un compuesto de fórmula IV acorde con la Reivindicación 19, ó un

derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} sean ambos H, entonces por lo menos uno entre R^2 y R^3 representa OR^7, $OC(O)R^8$ ó alquil C_{1-4}, grupo alquil que va sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano.

21. Un compuesto de fórmula VI acorde con la Reivindicación 19, ó un derivado protegido de éste.

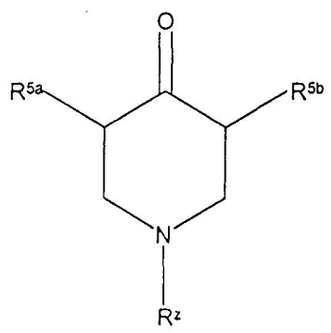
22. Un compuesto de fórmula XV,



XV

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste.

23. Un proceso para la preparación de un compuesto fórmula VI, XV, XVII ó XXIII, previamente ya definidas en el presente documento, proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula XXV,

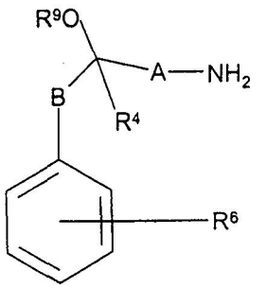


XXV

en donde R^z representa H ó $-C(O)XR^1$ y R^1, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a

lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste, con (según sea apropiado) ya sea:

(1) un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

ó un derivado protegido de éste, en donde R^4, R^6, R^9, A y B corresponden a lo previamente definido; ó

(2) NH_3 (ó un derivado protegido de éste),

en todos los casos en presencia de un formaldehido.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00014885 00000000 Folios: 62
Fecha (AMD) : 2000-05-14 15:43:54
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTADO
Dependencia: 0060 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES
Comercio
SUPERINTENDENCIA

63
59

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 5 [ ]
- Reivindicaciones 46 [ ]
- Resumen 4 [ ]
- Comprobante de Pago 2 [ ]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha:_____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 6 y 10
Conmutador 334 11 21 2-8-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Nota

Los folios

61 Tarjeta archivo temático

62 " " propietarios

fueron retirados para archivar

Julio 27 del 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

69
60
2000-06-15
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-44225
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [X]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 15 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio 65

61
2000-07-27
430

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1188
EXPEDIENTE 00 044.225
IPC A61K 31/16 // 31/05

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 27 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

62

Folio ~~188~~ 66

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1188
EXPEDIENTE	00 044.225
IPC	A 61 K 31/16 // 31/015

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 27 del 2000

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

63
2000-08-24
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-44225

AUTO 2117

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia