

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03000432 00000001 Folios: 110.
Fecha (AND): 2003-02-07 16:34:51
Tramite : 011 DCI-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLETO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AS: 89.901

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF: Expediente No. 03 000.432 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
a favor de ASTRAZENECA AB

**Titulada: NUEVOS COMPUESTOS DE BISPIDINA Y SU USO EN
EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS**

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).

De la señora jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Febrero 07, 2003
CPB/hsr

NUEVOS COMPUESTOS DE BISPIDINE Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con novedosos compuestos útiles farmacéuticamente, en particular, compuestos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardiacas.

Antecedentes y Arte Previo

Las arritmias cardiacas pueden definirse como anormalidades en la velocidad, regularidad, o lugar de origen del impulso cardiaco o como disturbios en conducción lo cual causa una secuencia anormal de activación. Las arritmias pueden clasificarse clínicamente mediante el lugar de origen presumido (es decir como sobre-ventricular, incluyendo arritmias atriales y atrios ventriculares, y arritmias ventriculares) y/o mediante la velocidad (es decir bajas arritmias (lentas) y arritmias pegadas (rápidas)).

En el tratamiento de arritmias cardiacas, el resultado negativo en ensayos clínicos (ver, por ejemplo, el resultado de Ensayo de Supresión de Arritmia Cardiaca (CAST) reportado en el Diario de Medicina de Nueva Inglaterra, 321, 406 (1989)) con drogas antiarrítmicas "tradicionales", las cuales actúan primordialmente aminorando la velocidad de conducción (drogas antiarrítmicas de clase I), ha apresurado el desarrollo de drogas hacia compuestos que retrasan selectivamente la re-polarización cardiaca, prolongando así el intervalo QT. Las drogas antiarrítmicas Clase III pueden definirse como drogas que prolongan la duración potencial de la acción de trans-membrana (la cual puede causarse por un bloqueo de

corrientes K⁺ hacia fuera o a partir de un incremento de corrientes de iones hacia adentro) y refractividad, sin afectar la conducción cardíaca.

Una de las desventajas claves de las drogas conocidas actualmente que actúan retrasando la re-polarización (clase III o de otra forma) es que son conocidas por exhibir una forma única de pro-arritmia conocida como torceduras de puntas, que pueden, en ocasiones ser fatales. Desde el punto de vista de la seguridad, la minimización de este fenómeno (el cual también se ha mostrado como exhibido como resultado de administración de drogas no cardíacas tales como fenotiazinas, anti-depresivos tricíclicos, anti-histaminas y antibióticos) es un problema clave a ser resuelto en la provisión de efectivas drogas antiarrítmicas.

Las drogas antiarrítmicas basadas en bispidines (3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonanos), son conocidas a partir de entre otras, las solicitudes de patente internacional WO 91/07405 y WO 99/31100, solicitudes de patente Europea 000 074, 301 245, 306 871, 308 843, 461 574 y 665 228, las solicitudes de patente Alemana DE 24 28 792, DE 26 58 558 y DE 27 44 248 y las patentes US 3,962,449, 4,556,266, 4,550,112, 4,459,301, 5,468,858 y 5,786,481, así como artículos de diarios que incluyen entre otros: J. Med. Chem. 39, 2559 (1996); Farmacología. Res. 24, 149 (1991); Circulación, 90, 2032 (1994); Anal. Sci. 9, 429, (1993); y J. Med. Chem. 20, 1668 (1977). Conocidos compuestos antiarrítmicos basados en bispidine incluyen bisaramil (sin-9-(4-cloro benzoiloxi)-3-metil-7-etil-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano), tedisamil (3,7-di-(ciclopropilmetil)-9,9-tetrametileno-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano), SAZ-VI-2 (3-(4-cloro benzoil)-7-iso-propil-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano), SAZ-VI-23 (3-benzoil-7-iso-propil-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano), GLG- V-13 (3-[4-(1H-imidazol-1-il)benzoil]-7-iso-propil-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano), KMC-IV-84 (7-[4'-(1H-imidazol-1-il)-benzenosulfonil]3-iso-propil-3,7-

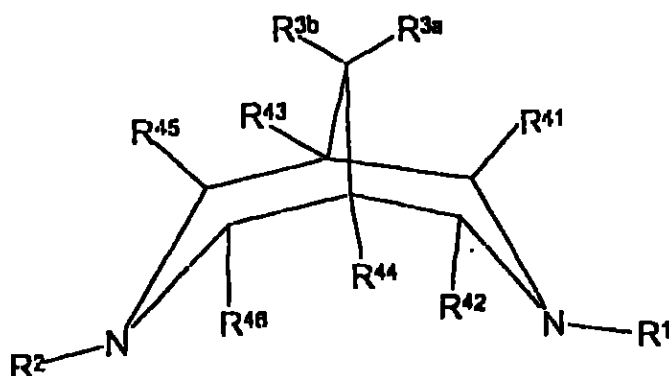
diaza biciclo[3,3,1]nonano dihidroperclorato y ambasilida (3-(4-amino benzoil)-7-bencil-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano).

Adicionales compuestos de bispidine son conocidos a partir de entre otros: Eur. J. Med. Chem. 25, 1 (1990); Bull. Polish Acad. Sci. Chem. 34(5-6), 205 (1986); J Org. Chem. 60, 8148 (1995); Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica 12(4),301 (1977); Phosphorous, Sulfur and Silicon 123, 385 (1997); J Org. Chem. 42(6), 937 (1977); y J. Molecular Structure 127, 185 (1985).

Se ha encontrado sorpresivamente que un grupo novedoso de compuestos basados en 3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano exhiben actividad electro fisiológica, preferiblemente actividad electro fisiológica clase III, y se espera consecuentemente que son útiles en el tratamiento de arritmias cardiacas.

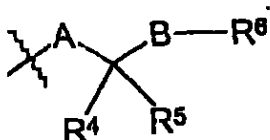
Divulgación de la Invención

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



donde

R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia,



la

R^4 representa H, halo, C_{1-4} alquil, $-D-OR^7$, $-D-N(R^8)R^9$, o R^4 , conjuntamente con R^5 , representa $=O$;

R^5 representa H, C_{1-4} alquil, o R^5 , conjuntamente con R^4 , representa $=O$;

D representa un enlace directo o C_{1-4} alquileno;

R^7 representa H, C_{1-6} alquil, $-E$ -aril, $-E$ -Het¹, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$ o $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$;

R^8 representa H, C_{1-6} alquil, $-E$ -aril, $-E$ -Het¹, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-S(O)_2R^{10c}$, $-[C(O)]_nN(R^{11a})R^{11b}$ o $-C(NH)NH_2$;

R^9 representa H, C_{1-6} alquil, $-E$ -aril, o $-C(O)R^{10d}$;

E representa, en cada ocurrencia cuando se usa aquí, un enlace directo o C_{1-4} alquileno;

R^{10a} a R^{10b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, aril y Het²), aril, Het³, o R^{10a} y R^{10b} representan independientemente H;

R^{11a} y R^{11b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, H, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, aril y Het⁴), aril, Het⁴, o R^{11a} y R^{11b} representan conjuntamente C_{3-7} alquileno, cuyo grupo alquileno es opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno;

n representa 1 o 2;

A representa $-G-$, $-J-N(R^{12})-$ (en cuyos dos últimos grupos, J está unido al átomo de nitrógeno de bispidine);

B representa $-L-$, $-L-N(R^{13})-L-$, $-L-S(O)_p-$ o $-L-O-$ (en cuyos dos últimos grupos, L está unido al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5);

G representa un enlace directo o C_{1-6} alquileo;

J representa C_{2-6} alquileo;

L representa un enlace directo o C_{1-4} alquileo;

p representa 0, 1 o 2;

R^{12} y R^{13} representan independientemente H o C_{1-4} alquil;

R^6 representa aril, Het^6 (cuyos grupos están ambos opcionalmente sustituidos y/o terminados (como sea apropiado) por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-OH$, $-NH_2$, halo, nitro, C_{1-6} alquil (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{14a}$), C_{1-6} alcoxi, aril, Het^7 , $-N(R^{15a})R^{15b}$, $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)OR^{15d}$, $-C(O)N(R^{15e})R^{15f}$, $-N(R^{15g})C(O)R^{15h}$, $-N(R^{15i})C(O)N(R^{15j})R^{15k}$, $-N(R^{15m})S(O)_2R^{14b}$ y $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$) o, cuando R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, R^6 puede representar C_{1-6} alquil;

q representa 0, 1 o 2;

R^2 representa $-CN$, Het^8 , $-C(O)R^{16}$, $-C(S)OR^{17}$, $-C(S)N(R^{18})R^{19}$, $-[C(O)]_2N(R^{20a})R^{20b}$, $-[C(O)]_2OR^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$, $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$ o C_{1-12} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-C(O)R^{28}$, $-C(O)N(R^{29a})R^{29b}$, $-N(R^{30})R^{31}$, $-OR^{32}$, $-S(O)_2R^{33}$, halo, $-CN$, nitro, aril y Het^9);

R^{16} representa H, aril, Het^{10} o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, $-CN$, $-N(R^{34})R^{35}$, aril y Het^{11});

R^{34} representa, H, C_{1-6} alquil, aril, Het^{12} , $-C(O)R^{36a}$ o $-C(O)OR^{36b}$;

R^{18} representa H, aril, Het¹³, aril, $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, -OH, -CN, $-C(O)R^{36a}$ y $-C(O)OR^{36b}$);

R^{22} representa Het¹⁴, aril, o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, -OH, -CN, Het¹⁵ y aril);

R^{23} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het¹⁶, $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ o $-C(O)SR^{36b}$;

R^{25} representa H o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, -OH, -CN, C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil y -OH), C_{1-6} alcoxi y aril);

R^{27} representa C_{1-6} alquil o aril;

R^{28} representa H, C_{1-6} alquil, aril o Het¹⁷;

R^{29a} y R^{29b} representan independientemente H, C_{1-6} alquil, aril o Het¹⁸;

R^{30} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het¹⁹, $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)^{37b}$ o $-C(O)N(R^{37c})R^{37d}$;

R^{31} representa H, C_{1-6} alquil, aril o Het²⁰;

R^{32} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het²¹, $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)OR^{37b}$ o $-C(O)N(R^{37c})R^{37d}$;

R^{33} representa C_{1-6} alquil, aril o Het^{22} ;

r representa 0, 1 o 2;

R^{36a} y R^{36b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquil, o R^{36a} representa H;

R^{37a} a R^{37d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquil, aril o Het^{23} , o R^{37a} , R^{37c} y R^{37d} representan independientemente H;

Het^1 a Het^{23} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, grupos heterocíclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, C_{1-4} alquil, $-OR^{38a}$, $-SR^{38c}$, $-N(R^{30})R^{38c}$, o R^{3a} y R^{3b} conjuntamente representan C_{3-5} alquileo, $-O-Z-O-$, $-O-Z-S-$ o $-S-Z-S-$;

R^{39} representa H, C_{1-6} alquil o un fragmento estructural de fórmula Ia como se definió arriba;

Z representa C_{2-3} alquileo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-4} alquil,

R^{41} a R^{46} representan independientemente H o C_{1-3} alquil;

R^{14a} a R^{14d} , R^{17} y R^{21} representan independientemente C_{1-6} alquil;

R^{15a} a R^{15p} , R^{19} , R^{20a} , R^{20b} , R^{24} , R^{26} , R^{35} y R^{38a} a R^{38c} representan independientemente H o C_{1-6} alquil;

donde cada aril y grupo Het (Het^1 a Het^{23}), a menos que se especifique de otra forma, está opcionalmente sustituido;

o su derivado farmacéuticamente aceptable, teniendo en cuenta que:

- (a) cuando R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde:

R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$;

A representa un enlace directo;

entonces B no representa un enlace directo, $-N(R^{13})-L-$ (donde el grupo $-N(R^{13})-$ está unido al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5), $-N(R^{13})-$, $-S(O)_p-$ o $-O-$;

- (b) cuando R^5 representa H o C_{1-4} alquil; y

A representa $-J-N(R^{12})-$ o $-J-O-$;

entonces B no representa $-N(R^{13})-L-$, $-N(R^{13})-$, $-S(O)_p-$ o $-O-$;

- (c) cuando R^4 representa $-D-OR^7$, $-D-N(R^8)R^9$ donde D representa un enlace directo, entonces:

(i) A no representa $-J-N(R^{12})-$ o $-J-O-$; y

(ii) B no representa $-N(R^{13})-L-$, $-N(R^{13})-$, $-S(O)_p-$ o $-O-$;

- (d) cuando R^{3a} y R^{3b} y ambos representan H;

y R^1 representa bencil no sustituido;

entonces R^2 no representa bencil no sustituido o benzoil opcionalmente sustituido; y

- (e) el compuesto no es:

(i) N^1 -fenil-3-(7-bencil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]non-3-il) propanamida;

(ii) 3-bencil-7-[3-(4-ciano fenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8dimetil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano;

(iii) 3-bencil-7-[3-(4-ciano fenoxi)-2-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano;

(iv) N-{2-(7-bencil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]non-3-il)-1-[(4-ciano-fenoxi)metil]etil}metano sulfonamida;

(v) 3-bencil-7-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano; o

(vi) 7-bencil]-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano-3-etanol;

cuyos compuestos son referidos aquí posteriormente como "los compuestos de la invención".

A menos que se especifique de otra forma, los grupos alquil y grupos alcoxi como se definen aquí pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente (es decir un mínimo de tres) de átomos de carbono, puede ser de cadena ramificada y/o cíclica.

Adicionalmente, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (es decir, un mínimo de cuatro), dichos grupos alquil y grupos alcoxi pueden también ser parte cíclico/acíclico. Dichos grupos alquil y alcoxi pueden también ser saturados o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (es decir un mínimo de dos), ser no saturados y/o interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique de otra forma, los grupos alquil y alcoxi pueden además sustituirse por uno o más átomos halo, y especialmente flúor.

A menos que se especifique de otra forma, los grupos alquileo como se definen aquí pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (es decir un mínimo de dos), ser de cadena ramificada. Dichas cadenas de alquileo pueden ser también saturadas o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (es decir un mínimo de dos), ser no saturado y/o interrumpido por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique de otra forma, los grupos alquileo pueden además ser sustituidos por uno o más átomos halo.

El término "aril", cuando se usa aquí, incluye grupos C_{6-10} aril tales como fenil, naftil y similares. A menos que se especifique de otra forma, los grupos aril pueden sustituirse por uno o más sustituyentes incluyendo -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquil (terminado opcionalmente por -N(H)C(O)OR^{14a}), C_{1-6} alcoxi, Het¹, aril (cuyo grupo aril puede no sustituirse con ningunos grupos adicionales aril), -N(R^{15a})R^{15b}, -C(O)R^{15c}, -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e})R^{15f}, -N(R^{15g})C(O)R^{15h}, -N(R¹⁵ⁱ)C(O)NR^{15j})R^{15k}, -N(R^{15m})S(O)₂R^{14b}, -S(O)_qR^{14c}, -OS(O)₂R^{14d} y -S(O)₂N(R¹⁵ⁿ)R^{15p} (donde Het¹, R^{14a} a R^{14d}, R^{15a} a R^{15p} y q son como se definieron aquí anteriormente). Cuando se sustituyen, los grupos aril se sustituyen preferiblemente por entre uno y tres sustituyentes.

El término "halo", cuando se usa aquí, incluye flúor, cloro, bromo e iodo.

Los grupos Het (Het¹ a Het²³) que pueden mencionarse incluyen aquellos que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados a partir del grupo de oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y donde el número total de átomos en el sistema de anillo está entre cinco y doce. Los grupos Het (Het¹ a Het²³) pueden ser de carácter completamente saturados, parcialmente no saturados, completamente aromáticos, parcialmente aromáticos y/o bi cíclicos. Los grupos heterocíclicos que pueden mencionarse incluyen benzodioxanil, benzodioxepanil, benzodioxolil, benzofaranil, benzofarazanil, benzimidazolil, benzomorfolinil, benzotiofenil, cromanil, cinolinil, dioxanil, faranil, hidantoinil, imidazolil, imidazo[1,2-a]piridinil, indolil, isoquinolinil, isoxazolil, maleimido, morfolinil, 2-oxazolidonil, oxazolil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, pirinil, piranil, pirazinil, pirazolil, piridinil, pirimidil, pirrolidinonil, pirrolidinil, pirrolinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, sulfolanil, 3-sulfolenil, tetrahidropiranil, tetrahidroftiranil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, tiocromanil, triazolil y similares. Los valores de Het¹ que pueden mencionarse

incluyen piridil. Los valores de Het⁶ que pueden mencionarse incluyen benzodioxanil, benzomorfolinil, faranil, isoquinolinil, isoxazolil, 2-oxazolidonil, piperazinil, pirazolil, pirrolidinonil y 1,2,3-tiadiazolil. Los valores de Het⁸ que pueden mencionarse incluyen pirimidil, quinazolinil, tetrazolil, tiazolil y 1,2,4-triazolil. Los valores de Het⁹ que pueden mencionarse incluyen benzomorfolinil, 2-oxazolidonil y piperazinil. Los valores de Het¹⁰ que pueden mencionarse incluyen furanil, isoxazolil, pirazolil, pirrolidinonil y 1,2,3-tiadiazolil. Los valores de Het¹⁴ que pueden mencionarse incluyen imidazolil, sulfolanil, tienil y quinolinil. Los valores de Het¹⁵ que pueden mencionarse incluyen morfolinil. Los valores de Het¹⁷ que pueden mencionarse incluyen benzomorfolinil. Los valores de Het¹¹ que pueden mencionarse incluyen isoquinolinil.

A menos que se especifique de otra forma, grupos Het (Het¹ a Het²³) pueden sustituirse por uno o más sustituyentes incluyendo =O, -OH, eiano, halo, nitro, C₁₋₆alquil (terminado opcionalmente por -N(H)C(O)OR^{14a}), C₁₋₆alcoxi, Het¹, aril, -N(R^{15a})R^{15b}, -C(O)R^{15c}, -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e})R^{15f}, -N(R^{15g})C(O)R^{15h}, -N(R¹⁵ⁱ)C(O)R^{15j})R^{15k}, -N(R^{15m})S(O)R₂R^{14b} y S(O)_qR^{14c}, -OS(O)₂R^{14d} y -S(O)₂N(R¹⁵ⁿ)R^{15p}) (donde Het¹, aril, R^{14a} a R^{14d}, R^{15a} a R^{15p} y q son como se definieron aquí anteriormente). Cuando un grupo Het (Het¹ a Het²³) se sustituye por uno o más grupo(s) Het¹ y/o aril, ese (esos) dicho(s) sustituyente(s) Het¹ y/o aril no puede(n) él (ellos mismos) sustituirse por ningún(os) grupo(s) aril y/o Het¹. Los sustituyentes en los grupos Het (Het¹ a Het²³) pueden, donde sea apropiado, estar localizados en cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye un heteroátomo. El punto de agarre de los grupos Het (Het¹ a Het²³) pueden ser vía cualquier átomo en el sistema de anillo incluyendo (donde sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos Het (Het¹ a Het²³) pueden también estar en la forma N- o S-oxidada.

Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales y solvatos. Las sales que pueden mencionarse incluyen sales de adición ácida. Los derivados farmacéuticamente aceptables también incluyen, en el 3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano nitrógeno, C_{1-4} alquil sales de amonio cuaternario y N-óxidos, teniendo en cuenta que cuando un N-óxido está presente:

- (a) ningún grupo Het (Het¹ a Het²³) contiene un S-átomo no oxidado;
- (b) p no representa 0 cuando B representa $-L-S(O)_p-$;
- (c) q no representa 0 cuando el grupo $-S(O)_qR^{14c}$ está presente como un sustituyente en aril, Het (Het¹ a Het²³) o R⁶; y/o
- (d) r no representa 0 cuando el grupo $-S(O)_rR^{33}$ está presente como un sustituyente en el grupo alquil que R² representa.

Los compuestos de la invención pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y sus mezclas están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención pueden contener además uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden consecuentemente exhibir isomerismo óptico y/o diastéreoisomerismo.

Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccional. Los varios estereo isómeros pueden aislarse mediante separación de un racémico u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o HPLC. Alternativamente los deseados isómeros ópticos pueden hacerse mediante la reacción de los apropiados materiales de partida ópticamente activos bajo condiciones que no causarán racemización o epimerización, o mediante derivación, por ejemplo con un ácido homo quirales seguido por separación de los

ésteres diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las abreviaturas están listadas al final de esta especificación.

Los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula I, como se definió arriba, con la provisión adicional de que:

- (i) cuando R^2 representa C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por uno o dos grupos aril), entonces:
 - (I) cuando R^4 representa H, C_{1-4} alquil, $-OR^7$, o conjuntamente con R^5 representa $=O$;
 R^7 representa H, C_{1-6} alquil o $-C(O)R^{10a}$; y
 R^6 representa aril;
 entonces B no representa $-L-$; y/o
 - (II) cuando A representa un solo enlace; y
 R^4 y R^5 conjuntamente representan $=O$;
 entonces R^{3a} y R^{3b} no representan ambos C_{1-4} alquil o no representan conjuntamente C_{3-5} alquilenos;
- (ii) cuando R^2 representa $-C(O)R^{16}$ y el grupo $-A-C(R^4)(R^5)-B$ representa C_{1-6} alquilenos, entonces:
 - (I) R^{16} no representa aril; y/o
 - (II) R^{3a} y R^{3b} no representan ambos C_{1-4} alquil o no representan conjuntamente C_{3-5} alquilenos; y
- (iii) cuando R^2 representa $-S(O)_2R^{22}$;
 R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H o C_{1-4} alquil; y
 R^8 representa aril;
 entonces A y B no presentan simultáneamente enlaces directos,

donde los grupos aril de la previsión de arriba, a menos que se especifique de otra forma, son opcionalmente sustituidos como se describió aquí anteriormente.

Los compuestos de la invención que pueden también mencionarse incluyen compuestos de fórmula I, como se definió arriba, con las previsiones adicionales de que: cuando R^{3a} y R^{3b} independientemente representan H, C_{1-4} alquil, OH o $N(R^{39})R^{38c}$; y

R^{39} representa H o C_{1-6} alquil, entonces:

- (a) cuando R^2 representa CN o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por OH, $N(R^{30})R^{31}$ o Het^9 ;

R^{30} y R^{31} representan independientemente H, C_{1-6} alquil o C_{3-8} cicloalquil;

Het^9 representa un heterociclo saturado no sustituido, de 3 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (vía cuyo átomo el grupo heterocíclico está unido al resto de la molécula);

R^4 y R^5 representan ambos H; y

R^6 representa fenil sustituido en la posición meta- o para (en relación con el grupo B) por CO_2H o NH_2 , entonces:

- (i) cuando A representa un enlace directo, C_{1-6} n-alquilenos o -J-O-; y

J representa C_{2-3} n-alquilenos;

entonces B no representa -L- $N(R^{13})$ - o -L-O- (en cuyos últimos dos grupos, L representa un enlace directo o C_{1-4} n-alquilenos y está unido al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5); y

- (ii) cuando A representa -J-O-; y

J representa C_{2-3} n-alquilenos;

entonces B no representa un enlace directo; y

- (b) cuando R^6 representa Het^6 ;

Het⁶ representa un hetero ciclo no sustituido, saturado de 3 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (vía cuyo átomo el grupo heterocíclico está unido al resto de la molécula); y el grupo -A-C(R⁴)(R⁵)-B- representa C₁₋₆ n-alquileo; entonces R² no representa:

- (i) C₁₋₆ n-alquil, cuyo grupo alquil está opcionalmente interrumpido por O y está terminado por N(R³⁰)R³¹ o OR³², donde uno de R³⁰ y R³¹ representa H o fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO₂H o NH₂ y el otro representa H o C₁₋₆alquil; y R³² representa H o fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO₂H o NH₂;
- (ii) -C(O)R¹⁶, donde R¹⁶ representa H o fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO₂H o NH₂;
- (iii) -S(O)₂R²², donde R²² representa fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO₂H o NH₂;
- (iv) -S(O)₂N(R²³)R²⁴, donde R²³ representa fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO₂H o NH₂; y R²⁴ representa H o C₁₋₆alquil; y
- (v) C₃₋₄ n-alquil, cuyo grupo alquil está terminado por fenil, cuyo grupo fenil está sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO₂H o NH₂, y cuyo grupo alquil está interrumpido en la posición β (en relación con el punto de agarre del grupo fenil) por O.

Adicionales compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula I, como se definió arriba, con la provisión adicional de que: R^6 no representa:

- (i) un hetero ciclo no sustituido, saturado de 3 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (vía cuyo átomo el grupo heterocíclico está agarrado al resto de la molécula); o
- (ii) fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el grupo B mediante CO_2H o NH_2).

Adicionales compuestos de la invención que pueden además mencionarse incluyen aquellos donde R^6 representa aril, cuyo grupo está opcionalmente sustituido y/o terminado (como sea apropiado) por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-OH$, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquil (terminado opcionalmente por $-N(H)C(O)OR^{14a}$), C_{1-6} alcoxi, aril, Het^7 , $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)N(R^{15e})R^{15f}$, $-N(R^{15g})C(O)R^{15h}$, $-N(R^{15i})C(O)N(R^{15j})R^{15k}$, $-N(R^{15m})S(O)_2R^{14b}$, $-S(O)_qR^{14c}$, $-OS(O)_2R^{14d}$ y $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$, o, cuando R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, R^6 puede representar C_{1-6} alquil.

Compuestos preferidos de la invención también incluyen aquellos donde: R^4 representa H , C_{1-2} alquil, $-OR^7$ o $N(H)R^8$, o R^4 , conjuntamente con R^5 , representa $=O$;

R^5 representa H , o R^5 , conjuntamente con R^4 , representa $=O$;

R^7 representa H , C_{1-4} alquil, fenil opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{10a}$, o $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$;

R^8 representa H , C_{1-4} alquil, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$ o $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$;

R^{10a} y R^{10b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo y fenil), fenil opcionalmente sustituido, o R^{10a} representa H ;

R^{11a} y R^{11b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, H o C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo y fenil);

A representa -G- o -J-N(R^{12})-;

B representa un enlace directo, C_{1-4} alquilenos, -L-N(H)-, -L-S(O)₂- o -L-O- (en cuyos últimos tres grupos, L está agarrado al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5);

G representa un enlace directo o C_{1-4} alquilenos;

J representa C_{2-4} alquilenos;

L representa C_{1-4} alquilenos;

R^6 representa fenil, Het⁶ (ambos de cuyos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halo, nitro, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, fenil opcionalmente sustituido,

-N(H) R^{15b} , -C(O) R^{15c} , -C(O)N(H) R^{15f} , -N(H)C(O) R^{15h} ,

-N(H)C(O)N(H) R^{15k} , -N(H)S(O)₂ R^{14b} , S(O)₂N(R^{14b}), -S(O)₂ R^{14c} y

-S(O)₂N(R^{15n}) R^{15p}), o, cuando R^4 y R^5 representan conjuntamente =O, R^6 puede representar C_{1-5} alquil;

R^2 representa -CN, Het⁸, -C(O) R^{16} , -C(S)OR¹⁷, -C(S)N(H) R^{18} ,

-[C(O)]₂N(H) R^{20b} , -S[(O)]₂OR²¹, -S(O)₂ R^{22} , -S(O)₂N(R^{23}) R^{24} ,

-C(=N-CN)N(R^{25}) R^{26} , -C(=N-CN)OR²⁷ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de -C(O) R^{28} , -C(O)N(H) R^{29b} , -N(R^{30}) R^{31} , -OR³², halo, -CN, fenil opcionalmente sustituido y Het⁹);

R^{16} representa fenil opcionalmente sustituido, Het¹⁰ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente no saturado y/o opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, -CN, -N(H) R^{34} y fenil opcionalmente sustituido);

R^{34} representa, H, C_{1-6} alquil, -C(O) R^{36a} o -C(O)OR^{36b},

R^{18} representa H, $-C(O)OR^{36b}$ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo y $-C(O)OR^{36b}$);

R^{22} representa Het¹⁴, fenil opcionalmente sustituido o C_{1-4} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, Het¹⁵ y fenil opcionalmente sustituido);

R^{23} representa H, C_{1-4} alquil, $-C(O)OR^{36b}$ o $-C(O)SR^{36b}$;

R^{25} representa H o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, -OH, C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil y -OH), C_{1-4} alcoxi, naftil y fenil opcionalmente sustituido);

R^{27} representa fenil opcionalmente sustituido;

R^{28} representa C_{1-3} alquil, fenil opcionalmente sustituido o Het¹⁷;

R^{29b} representa H, C_{1-4} alquil o fenil opcionalmente sustituido;

R^{30} representa H, fenil opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{37a}$ o $-C(O)OR^{37b}$;

R^{31} representa H, C_{1-2} alquil o fenil opcionalmente sustituido;

R^{32} representa H, C_{1-4} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente interrumpido por oxígeno), fenil opcionalmente sustituido o Het²¹;

R^{33} representa C_{1-6} alquil o fenil opcionalmente sustituido;

R^{37a} y R^{37b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-3} alquil, fenil opcionalmente sustituido, o R^{37a} representa H;

R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, C_{1-2} alquil, $-SR^{38b}$, $-N(R^{39})R^{38c}$, o

R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente C_{3-4} alquileo o $-O-Z-O-$;

R^{39} representa H, C_{1-2} alquil o un fragmento estructural de fórmula Ia;

Z representa C_{2-3} alquilenos;

R^{41} a R^{46} representan independientemente H o C_{1-2} alquil;

R^{14b} , R^{14c} , R^{17} y R^{21} representan independientemente C_{1-4} alquil;

R^{15b} a R^{15p} , R^{20b} , R^{24} , R^{26} , R^{38b} y R^{38c} representan independientemente H o C_{1-5} alquil;

sustituyentes opcionales en los grupos fenil son uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halo, nitro, C_{1-2} alquil, C_{1-2} alcoxi, Het^1 , $-NH_2$, $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)N(H)R^{15f}$, $N(H)C(O)R^{15h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{15k}$, $-N(H)S(O)_2R^{14b}$ y $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$.

Cuando R^{3a} y/o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$ donde R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia, compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos donde, en ese grupo R^{39} :

R^4 representa H, $-OR^7$ o $N(H)R^8$, o R^4 , conjuntamente con R^5 , representa $=O$;

R^5 representa H, o R^5 , conjuntamente con R^4 , representa $=O$;

R^7 representa H, fenil (cuyo grupo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos metoxi), $-C(O)CH_3$, o $-C(O)N(H)-C_{1-4}$ alquil;

R^8 representa H, $-C(O)O-C_{1-4}$ alquil o $-C(O)N(H)CH_3$;

A representa C_{1-3} alquilenos o $-C_{2-3}$ alquilenos- $N(H)-$;

B representa un enlace directo, $-CH_2-$, $-CH_2-N(H)-$, $-CH_2-S(O)_2-$, $-CH_2-O-$ (en cuyos últimos tres grupos, CH_2 está agarrado al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5) o $-O-$;

R^6 representa fenil opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes (en las posiciones para y/o orto) seleccionados a partir de ciano, $-N(H)C(O)N(H)CH_3$, $-N(H)S(O)_2CH_3$ y $-S(O)_2N(CH_3)_2-$

Compuestos más preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales:

R^4 representa H, $-OR^7$ o $N(H)R^8$, o R^4 , conjuntamente con R^5 , representa $=O$;

R^5 representa H, o R^5 , conjuntamente con R^4 , representa $=O$;

R^7 representa H, C_{1-2} alquil, fenil opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{10a}$, o $-C(O)N(R^{10a})R^{10b}$;

R^8 representa H, C_{1-2} alquil, $-C(O)OR^{10b}$ o $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$;

R^{10a} y R^{10b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido o terminado por fenil), fenil opcionalmente sustituido, o R^{10a} representa H;

R^{11a} y R^{11b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, H o C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido o terminado por fenil);

A representa $-G-$ o $-J-N(R^{12})-$;

B representa un enlace directo, C_{1-4} alquileno, $-L-N(H)-$, $-L-S(O)_2-$ o $-L-O-$ (en cuyos últimos tres grupos, L está agarrado al átomo de carbono que lleva R^4 y G representa un enlace directo o C_{1-4} alquileno;

J representa C_{2-4} alquileno;

L representa C_{1-4} alquileno;

R^6 representa fenil o Het⁶ (cuyos dos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halo, C_{1-2} alquil, C_{1-2} alcoxi, $-C(O)R^{15c}$, $-N(H)C(O)R^{15h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{15k}$, $-N(H)S(O)_2R^{14b}$, $-S(O)_2R^{14c}$ y $-S(O)_2N(R^{15m})R^{15p}$).

Cuando R^2 representa $-S(O)_2R^{22}$, compuestos más preferidos de la invención también incluyen aquellos en los cuales:

R^4 , conjuntamente con R^5 , representa $=O$;

A representa C_{1-4} alquileno;

B representa un enlace directo o C_{1-4} alquileno;

R^6 representa C_{1-5} alquil.

Adicionales compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales:

A representa -G-, -J-N(R¹²)- o -J-O- (donde los últimos dos grupos, J está agarrado al átomo de nitrógeno de bispidine);

G representa C₁₋₆alquileo;

R⁴ representa -D-OR⁷, -D-N(R⁸)R⁹, o R⁴, conjuntamente con R⁵, representa =O;

R² representa -CN, Het⁸, -C(O)R¹⁶, -C(S)OR¹⁷, -C(S)N(R¹⁸)R¹⁹, -[C(O)]₂N(R^{20a})R^{20b}, -[C(O)]₂OR²¹, -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²³)R²⁴, -C(=N-CN)N(R²⁵)R²⁶, -C(=N-CN)OR²⁷ o C₁₋₁₂alquil (cuyo grupo alquil está sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de -C(O)R²⁸, -C(O)N(R^{29a})R^{29b}, -N(R³⁰)R³¹, -OR³², -S(O)₂R³³, halo, -CN, nitro y Het⁹);

R¹⁶ representa H, Het¹⁰ o C₁₋₆alquil (cuyo grupo alquil está sustituido opcionalmente y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, -OH, -CN, -N(R³⁴)R³⁵, aril y Het¹¹);

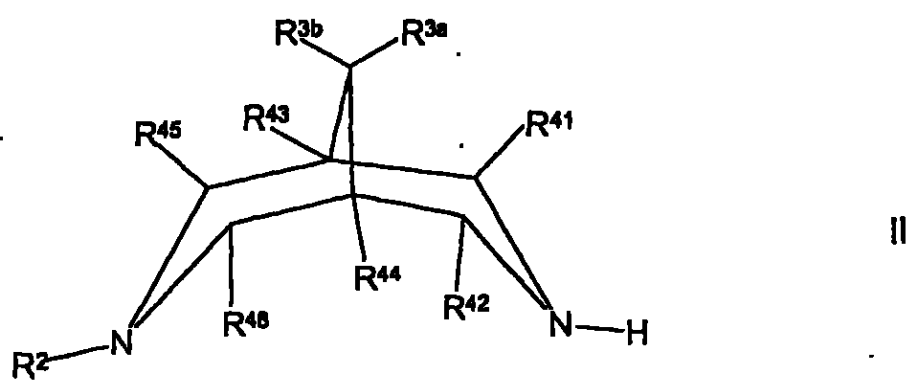
R⁶ representa aril, Het⁶ (ambos de cuyos grupos están sustituidos y/o terminados (como sea apropiado) por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆alquil (terminado opcionalmente por -N(H)C(O)OR^{14a}), C₁₋₆alcoxi, aril, Het⁷, -N(R^{15a})R^{15b}, -C(O)R^{15c}, -C(O)OR^{15c}, -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e})R^{15f}, -N(R^{15g})C(O)R^{15h}, -N(R¹⁵ⁱ)C(O)N(R^{15j})R^{15k}, -N(R^{15m})S(O)₂R^{14b}, -S(O)₂R^{14c}, -OS(O)₂R^{14d} y -S(O)₂N(R^{15a})R^{15p}) o, cuando R⁴ y R⁵ representan conjuntamente =O, R⁶ puede representar C₁₋₆alquil.

Preferidos compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos aquí divulgados posteriormente.

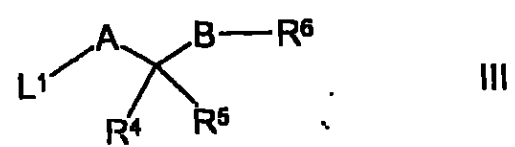
Preparación

De acuerdo con la invención también se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I el cual comprende:

(a) reacción de un correspondiente compuesto de fórmula II,



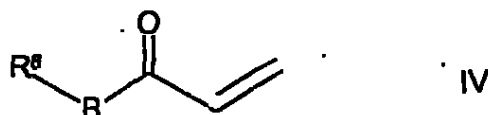
donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



donde L^1 representa un grupo libre (por ejemplo, mesilato, tosilato o halo) y R^4 , R^5 , R^6 , A y B son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre -10°C y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo o DMSO);

(b) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa $\text{C}_2\text{alquileo}$ y R^4 y R^5 conjuntamente representan $=\text{O}$, reacción de un correspondiente

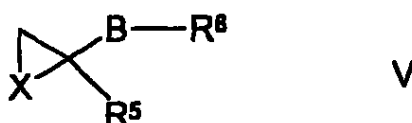
compuesto de fórmula II, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula IV,



donde R^6 y B son como se definieron anteriormente, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, étanol);

(c) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$, y R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} (como sea apropiado) representa $-N(H)R^{38c}$, donde R^{38c} es como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula III como se definió aquí anteriormente, por ejemplo bajos las condiciones descritas aquí anteriormente (ver paso (a) del proceso);

(d) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento de fórmula Ia donde A representa CH_2 y R^4 representa $-OH$ o $-N(H)R^8$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula II, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula V,



donde X representa O o $N(R^8)$ y R^5 , R^6 , R^8 y B son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a elevada temperatura (por ejemplo, $60^\circ C$ a reflujo) en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo un alcohol de alquil inferior (por ejemplo, IPA), acetonitrilo, o una mezcla de un alcohol de alquil inferior y agua);

(e) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$ y R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa CH_2 y R^4 representa $-OH$ o $-N(H)R^8$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} (como sea apropiado) representa $-N(H)R^8$, donde R^{38} es como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula V como se definió aquí anteriormente, por ejemplo bajo las condiciones descritas aquí anteriormente (ver paso (d) del proceso);

(f) para compuestos de fórmula I donde A representa C_{1-6} alquileo, B representa C_{1-4} alquileo y R^4 y R^5 representan ambos H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, en presencia de un adecuado agente de reducción y bajo apropiadas condiciones de reacción, por ejemplo por activación del relevante grupo $C=O$ usando un agente apropiado (tal como tosilhidrazina) en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo, boro hídrido de sodio o ciano boro hídrido de sodio) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo un alcohol inferior C_{1-6} alquil);

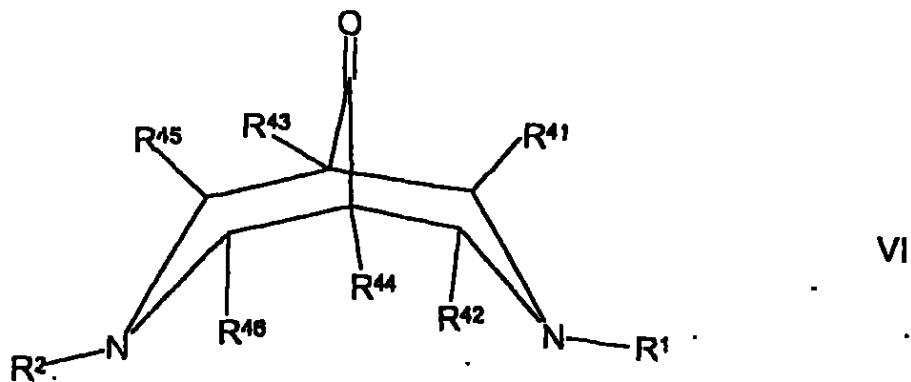
(g) para compuestos de fórmula I donde R^4 y R^5 representan ambos H y (1) A representa un solo enlace o $-J-N(R^{12})$ y B representa C_{1-4} alquileo, o

(2) A representa C_{1-6} alquileo y B representa $N(R^{13})$ o $-N(R^{13})-L-$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo $LiAlH_4$) y un apropiado solvente (por ejemplo THF);

(h) para compuestos de fórmula I donde A representa C_{1-6} alquileo, B representa un enlace directo, C_{1-4} alquileo, $-L-N(R^{13})-$, $-L-S(O)_p-$ o $-L-$

O- (donde en los últimos tres grupos L representa C_{1-4} alquileo), R^4 representa OH y R^5 representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo $NaBH_4$) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo THF);

(i) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VI,

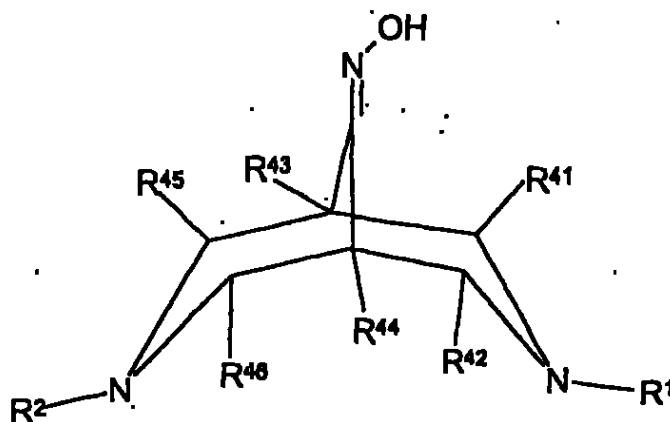


donde R^1 , R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, y donde el grupo superior de puente $C=O$ puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo borohidrido de sodio, ciano borohidrido de sodio) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo un alcohol de alquil inferior), o bajo condiciones estándares Wolff-Kischner conocidas por aquellos expertos en el arte; cuando el grupo $C=O$ se activa, el paso de activación puede llevarse a cabo a entre temperatura ambiente y de reflujo en presencia de un apropiado solvente orgánico (por ejemplo un alcohol de alquil inferior tal como metanol, etanol o IPA), posteriormente el agente de reducción puede agregarse a la mezcla de la reacción y la reducción llevarse a cabo a entre $60^\circ C$ y reflujo, ventajosamente en presencia de un ácido orgánico adecuado (por ejemplo ácido acético);

(j) para compuestos de fórmula I donde uno de R^{3a} y R^{3b} representa H, y el otro representa -OH, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VI, como se definió aquí anteriormente, en presencia de un agente de reducción suave, por ejemplo borohidrido de sodio, y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol o etanol);

(k) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos -OR^{38a}, o -SR^{38b}, o donde R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente -O-Z-O-, -O-Z-S- o -S-Z-S-, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula VI, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula HOR^{38a}, HSR^{38b}, HO-Z-OH, HO-Z-SH o HS-Z-SH (como sea apropiado), donde R^{38a} y R^{38b} son como se definieron aquí anteriormente, bajo apropiadas condiciones de reacción, por ejemplo mediante reflujo en presencia de un adecuado catalizador prótico o ácido de Lewis (por ejemplo pTSA, cloruro trimetilsilil o trifluoruro de borono) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo tolueno o éter dietil);

(l) para compuestos de fórmula I donde uno de R^{3a} y R^{3b} representa -NH₂ y el otro representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,



VII

donde R^1 , R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo $LiAlR_4$), por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte;

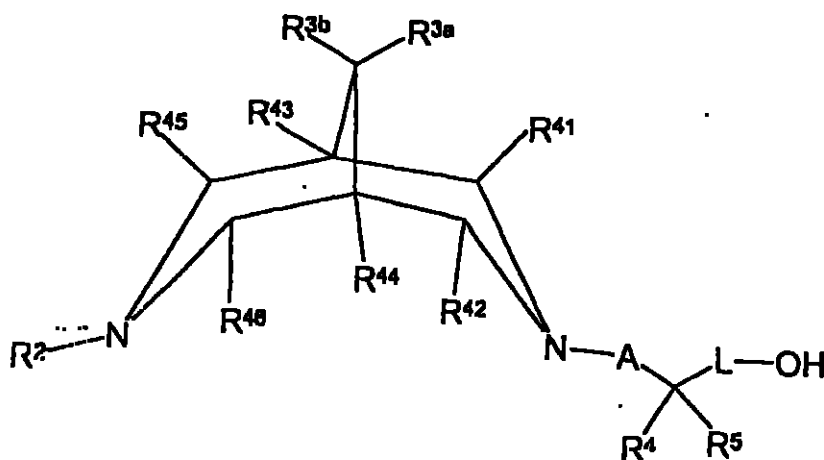
(m) para compuestos de fórmula I donde uno o ambos de R^{3a} y R^{3b} representan $-N(R^{39})R^{38c}$ donde uno o ambos de R^{39} y R^{38c} representa C_{1-6} alquil, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^{3a} y/o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$ (como sea apropiado) donde R^{3a} y/o R^{38c} (como sea apropiado) representa H, usando un compuesto de fórmula VIII,



VIII

donde R^a representa C_{1-6} alquil y L^1 es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte;

(n) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde B representa $-L-O-$, reacción de un compuesto de fórmula IX,

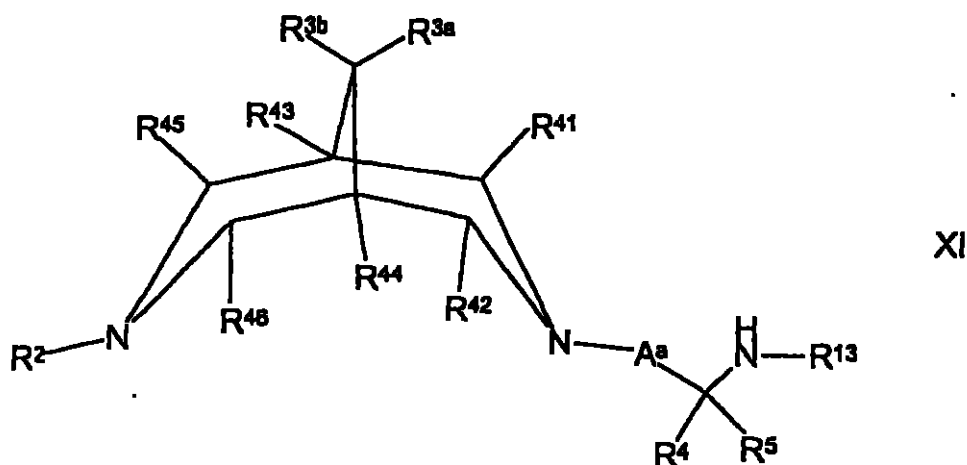


donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 a R^{46} , A y L son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula X,



donde R^6 es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo bajo condiciones del tipo Mitsunobu por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo 25°C) y temperatura de reflujo en presencia de una fosfina terciaria (por ejemplo tributil-fosfina o trifenil-fosfina), un derivado azodicarboxilato (por ejemplo dietil-azodicarboxilato o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo diclorometano o tolueno);

(o) para compuestos de fórmula 1 donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa C_{1-6} alquileo y B representa $-N(R^{13})-L-$ (donde el grupo $-N(R^{13})-$ está agarrado al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5), reacción de un compuesto de fórmula XI,



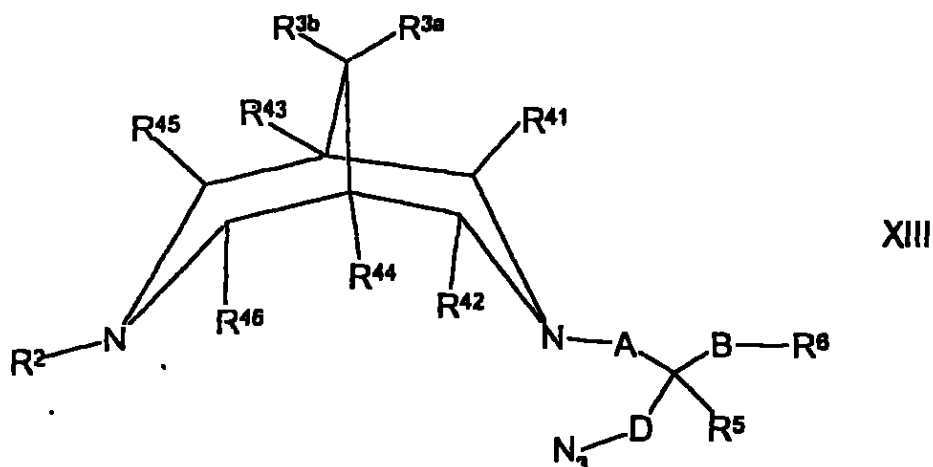
donde A^a representa C_{1-6} alquileo y R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^{13} y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente con un compuesto de fórmula XII,



donde L^2 representa un grupo libre tal como halo, alcano sulfonato, perfluoroalcano sulfonato o arene sulfonato, y R^6 y L son como se

definieron aquí anteriormente, por ejemplo a 40°C en presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo acetonitrilo);

(p) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R^4 representa $-D-NH_2$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XIII,



donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^5 , R^6 , R^{41} a R^{46} , A, B y D son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo por hidrogenación a una presión adecuada en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo paladio sobre carbono) y un apropiado solvente (por ejemplo una mezcla de agua-etanol);

(q) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-N(R^5)C(O)NH(R^{11b})$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-N(R^5)H$ con un compuesto de fórmula XIV,



donde R^{11b} es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a temperatura ambiente (por ejemplo 25°C) en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo benceno);

(r) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-NH_2$ con diamida ácido oxálico, por ejemplo a entre -10 y $25^\circ C$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), un apropiado agente de activación (por ejemplo 1-hidroxibenzotriazolo), una base adecuada (por ejemplo trietilamina) y una reacción de solvente inerte orgánico (por ejemplo DMF);

(s) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-N(R^8)R^9$, donde R^8 y R^9 son como se definieron aquí anteriormente, teniendo en cuenta que R^8 no representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I, donde R^4 representa $-D-N(H)R^9$ con un compuesto de fórmula XV,



XV

donde R^{8a} representa R^8 como se definió aquí anteriormente excepto porque no representa H, y L^3 representa un grupo libre tal como halo (por ejemplo cloro o bromo), p-nitrofenolato, C_{1-4} alcóxido, C_{1-4} alquiltiolato, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)OR^{10b}$, o $-OS(O)_2R^{10c}$, donde R^{10a} a R^{10b} son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte;

(t) para compuestos de fórmula I donde representa $-D-OR^7$ donde R^7 representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-OH$ con un compuesto de fórmula XVI,

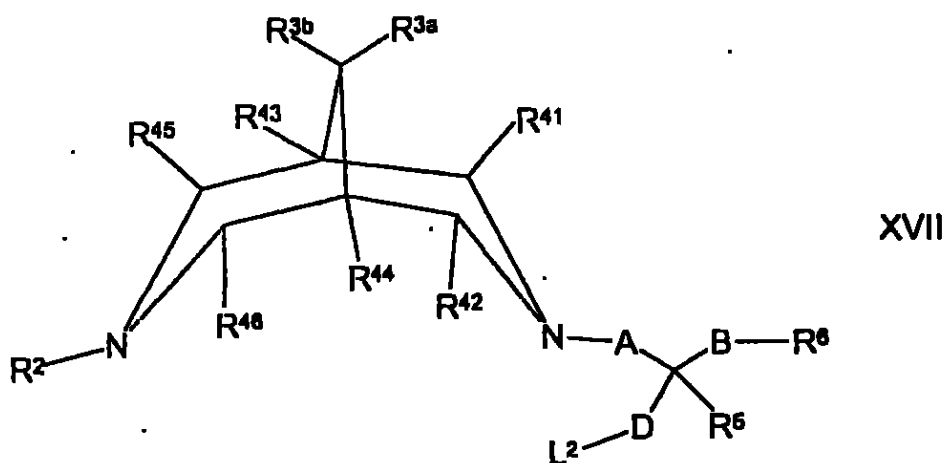


XVI

donde R^{7a} representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹, donde Het¹ es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo $25^\circ C$) y temperatura de reflujo, bajo condiciones del tipo de

Mitsunobu (por ejemplo, en presencia de por ejemplo trifenilfosfina, un derivado de azodicarboxilato (por ejemplo 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina) y un solvente orgánico adecuado (por ejemplo diclorometano));

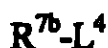
(u) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R^4 representa $-D-OR^7$ (donde R^7 representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹), reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII,



donde L^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^5 , R^6 , R^{41} , a R^{46} , A, B y D son como se definieron aquí anteriormente con un compuesto de fórmula XVI como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo 25°C) y temperatura de reflujo, bajo condiciones del tipo Williamson (por ejemplo, en presencia de una base apropiada (por ejemplo KOH o NaH) y un solvente orgánico adecuado (por ejemplo dimetilsulfóxido o DMF));

(v) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-OR^7$ donde R^7 es como se definió aquí anteriormente, teniendo en cuenta que no

representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa -D-OH con un compuesto de fórmula XVIII,

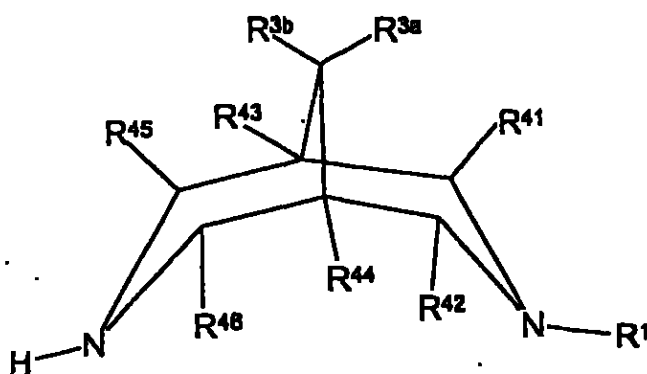


XVIII

donde R^{7b} representa R^7 como se definió aquí anteriormente, excepto porque no representa H, y L^4 representa un grupo libre tal como OH, halo, alcano, areno sulfonato o $-OC(O)R^{10a}$, donde R^{10a} es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a entre temperatura ambiente y reflujo, opcionalmente en presencia de una reacción de solvente orgánico inerte (por ejemplo THP o CH_2CH_2), una base adecuada (por ejemplo trietilamina o K_2CO_3) y/o un apropiado agente de acoplamiento (por ejemplo 1,3-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, opcionalmente combinado con un catalizador adecuado tal como 4-dimetilaminopiridina) (por ejemplo, cuando R^{7b} representa $-C(O)R^{10a}$ y L^4 representa OH, esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente (por ejemplo $25^\circ C$) en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, un catalizador apropiado tal como 4-(dimetilamino)piridina y un solvente tal como THF);

(w) para compuestos de fórmula I donde W representa halo, sustitución de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa -OH, usando un apropiado agente de halogenación (por ejemplo, para compuestos donde R^4 representa flúor, reacción con dietilamino trifluoruro de azufre);

(x) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XIX,



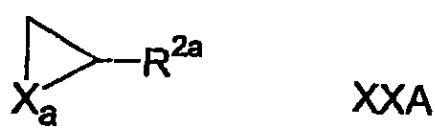
XIX

donde R^1 , R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XX,



donde L^5 representa un grupo libre tal como halo, OH, alcano sulfonato, arene sulfonato, C_{1-4} alcoxi, fenoxi, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)OR^{21}$ o $-OC(O)_2R^{22}$ y R^{22} son como se definieron aquí, por ejemplo a entre $-10^\circ C$ y temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo $CHCl_3$, CH_3CN , 2-propanol, dietil éter, o sus mezclas y/o una base apropiada (por ejemplo K_2CO_3 , piridina o trietilamina);

(y) para compuestos de fórmula I donde R^2 representa C_{1-12} alquil, cuyo grupo alquil está sustituido en el carbono C-2 (relativo al nitrógeno de bispidine) con OH o $N(H)R^{30}$, y es de otra forma opcionalmente sustituido con uno o más adicionales sustituyentes como se especificó aquí anteriormente para R^2 , reacción de un compuesto de fórmula XIX como se definió aquí anteriormente con un compuesto de fórmula XXA



donde X_a representa O, o $N(R^{30})$ y R^{2a} representa C_{1-10} alquil, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se especificó aquí anteriormente para R^2 , por ejemplo como se describió aquí anteriormente para preparación de compuestos de fórmula I (paso (d) del proceso);

(z) para compuestos de fórmula I donde R^2 representa tetrazol-5-il, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^2 representa $-CN$ con una fuente adecuada del ión ázido (por ejemplo ázido de sodio), por ejemplo a elevada temperatura (por ejemplo $100^\circ C$) en

presencia de un apropiado solvente (por ejemplo DMF) y opcionalmente en presencia de una adecuada fuente de protones (por ejemplo NH_4Cl);

(aa) para compuestos de fórmula I que son derivados de bispidine-nitrógeno N-óxido, oxidación del correspondiente bispidine nitrógeno de un compuesto correspondiente de fórmula 1, en presencia de un adecuado agente de oxidación (por ejemplo mCPBA), por ejemplo a 0°C en presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo DCM);

(ab) para compuestos de fórmula 1 que son derivados de sal de amonio cuaternaria C_{1-4} alquil, donde el grupo alquil está unido a un bispidine nitrógeno, reacción, en el bispidine nitrógeno, de un compuesto correspondiente de fórmula con un compuesto de fórmula XXI,

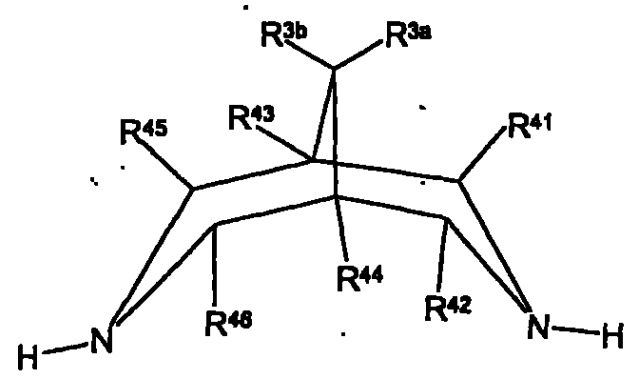


donde R^b representa C_{1-4} alquil y L^2 es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un apropiado solvente orgánico (por ejemplo DMF), seguido por purificación (usando por ejemplo HPLC) en presencia de un adecuado proveedor de contra-ión (por ejemplo NH_4OAc);

(ac) conversión de un sustituyente en R^6 a otro usando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en el arte; o

(ad) conversión de un grupo R^2 a otro usando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en el arte.

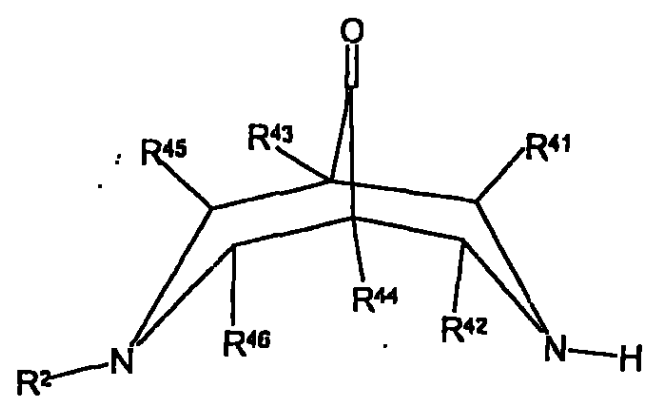
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXII,



XXII

donde R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{42} son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XX como se definió aquí anteriormente, por ejemplo como se describió aquí anteriormente para síntesis de compuestos de fórmula I (etapa (x) del proceso).

Los compuestos de fórmula II donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos H pueden prepararse por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIII,



XXIII

donde R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, y donde el grupo C=O puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, por ejemplo como se describió aquí anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (i) del proceso).

Los compuestos de fórmula II donde uno de R^{3a} y R^{3b} representa -OH y el otro representa C_{1-4} alquil pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXIII, o su derivado protegido, con un compuesto de fórmula XXIV,



donde R^{alk} -representa C_{1-4} alquil y Hal representa cloro, bromo o iodo, por ejemplo a entre $-25^{\circ}C$ y temperatura ambiente en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo dietil éter).

Compuestos de fórmula III pueden prepararse mediante técnicas estándares. Por ejemplo compuestos de fórmula III donde:

(1) B representa -L-O- puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula X, como se definió aquí anteriormente, a un compuesto de fórmula XXV,



donde L^6 representa un adecuad grupo libre (por ejemplo halo) y R^4 , R^5 , A, L y L^1 son como se definieron aquí anteriormente ; o

(2) B representa -N(R^{13})-L- y R^4 y R^5 representan conjuntamente =O pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XXVI,



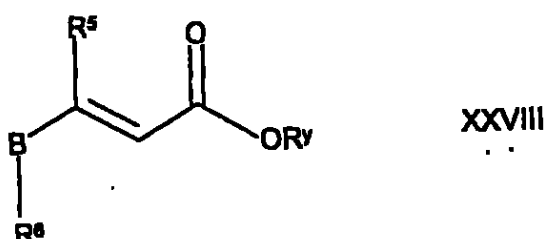
donde R^6 , R^{13} y L son como se definieron aquí anteriormente, a un compuesto de fórmula XXVII,



donde L^6 y A y L^1 son como se definieron aquí anteriormente;

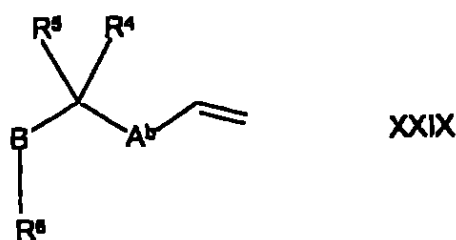
en ambos casos, bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte.

Compuestos de fórmula III donde A representa C_{2-6} alquileo y R^4 representa $-OR^7$, donde R^7 representa C_{1-6} alquil, -E-aril o -E-Het¹ puede alternativamente preparado por reacción de un compuesto de fórmula XVI como se definió aquí anteriormente con un compuesto de fórmula XXVIII,



donde R^7 representa C_{1-4} alquil o aril (cuyos dos grupos están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil o halo) y R^5 , R^6 y B son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo 25°C) y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo K_2CO_3) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo), seguido por la conversión de la funcionalidad éster a un grupo L^1 (donde L^1 es como se definió anteriormente), bajo condiciones que son bien conocidas para aquellos expertos en el arte.

Compuestos de fórmula III donde A representa C_{2-6} alquileo pueden prepararse por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIX,

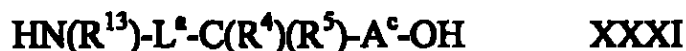


donde A^b representa un enlace directo o C_{1-4} alquileo, y R^4 , R^5 , R^6 y B son como se definieron aquí anteriormente, con un adecuado borano o complejo borano-base de Lewis (por ejemplo borano-dimetil sulfito) en presencia de un apropiado solvente (por ejemplo dietil éter, THF, o una de sus mezclas), seguido por oxidación del aducto de borano resultante con un agente de oxidación adecuado (por ejemplo perborato de sodio) y luego conversión del grupo OH resultante a un grupo L^1 bajo condiciones conocidas por aquellos expertos en el arte.

Compuestos de fórmula III donde A representa C_{2-6} alquileo y B representa $-L-N(R^{13})-$ (donde L representa C_{1-4} alquileo pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XXX,



donde R^6 y L^6 son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XXXI,



donde L^a representa C_{1-4} alquileo, A^c representa C_{2-6} alquileo, y R^4 , R^5 y R^{13} son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de un solvente adecuado y/o una base apropiada, seguido por conversión del grupo OH a un grupo L^1 bajo condiciones conocidas por aquellos expertos en el arte.

Compuestos de fórmula III donde B representa $-L-S(O)-$ o $-L-S(O)_2-$ pueden prepararse por oxidación de correspondientes compuestos de fórmula III donde B representa $-L-S-$, donde L es como se definió aquí anteriormente, en presencia de una cantidad apropiada de un agente de oxidación adecuado (por ejemplo mCPBA) y un apropiado solvente orgánico.

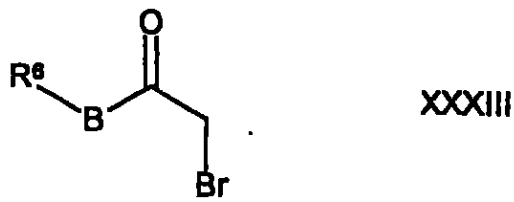
Compuestos de fórmula V pueden prepararse de acuerdo con técnicas que son conocidas por aquellos expertos en el arte. Por ejemplo, compuestos de fórmula V donde:

(1) B representa -CH₂O- y X representa O puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula X, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XXXII,



donde R⁵ y L² son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a elevada temperatura (por ejemplo entre 60°C y temperatura de reflujo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo K₂CO₃ o NaOH) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo o tolueno/agua), o como se describe de otra forma en el arte previo;

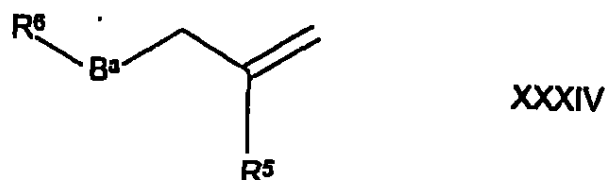
(2) R⁵ representa H y X representa O puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXIII,



donde R⁶ y B son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre 15°C y temperatura ambiente en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo NaBH₄) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo THF), seguido por una reacción de desplazamiento interno en el intermediario resultante, por ejemplo a temperatura ambiente en

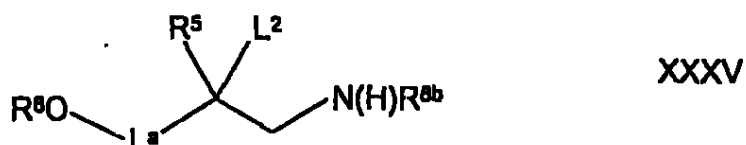
presencia de una base adecuada (por ejemplo K_2CO_3) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo);

(3) B representa $-L-$, $-L-N(R^{13})-$, $-L-S(O)_2-$ o $-L-O-$ (en cuyos todos cuatro grupos L representa C_{1-4} alquilenos) y X representa O puede prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula XXXIV,



donde B^a representa $-L-$, $-L-N(R^{13})-$, $-L-S(O)_2-$ o $-L-O-$ (en cuyos todos los cuatro grupos L representa un solo enlace o C_{1-3} alquilenos), y R^5 , R^6 y R^{13} son como se definieron aquí anteriormente, en presencia de un agente de oxidación adecuado (por ejemplo mCPBA), por ejemplo por reflujo en presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo DCM); o

(4) B representa $-L-O-$ (en cuyo grupo L representa C_{1-4} alquilenos) y X representa $N(R^8)$ (donde R^8 representa $-C(O)OR^{10b}$ o $-S(O)_2R^{10c}$) puede prepararse por ciclización de un compuesto de fórmula XXXV,



donde R^{8b} representa $-C(O)OR^{10b}$ o $-S(O)_2R^{10c}$ y R^5 , R^6 , R^{10b} , R^{10c} , L^a y L^2 son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre $0^\circ C$ y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido de sodio), un apropiado solvente (por ejemplo diclorometano,

agua, o su mezcla) y, si es necesario un catalizador de transferencia de fase (tal como tetrabutilamonio sulfato de hidrógeno).

Compuestos de fórmula VII pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula VI con hidroxilamina, por ejemplo a elevada temperatura (por ejemplo a reflujo) en presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo metanol).

Compuestos de formulas IX, XI, XIII y XVII puede prepararse en una forma similar a los compuestos de fórmula I (ver, por ejemplo, los pasos (a), (b) y (x)).

Compuestos de fórmula XIII pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-OH$, con un compuesto de fórmula XXXVI,



XXXVI

donde R^y es como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a entre -10 y $25^\circ C$ en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano), seguido por reacción con una fuente adecuada del ión ázido (por ejemplo ázido de sodio) por ejemplo a entre temperatura ambiente y de reflujo en presencia de un apropiado solvente (por ejemplo DMF) y una base adecuada (por ejemplo $NaHCO_3$).

Compuestos de fórmula XVII pueden prepararse alternativamente por reemplazo del grupo OH de un compuesto de fórmula I donde R^4 representa $-D-OH$ con un grupo L^2 bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte.

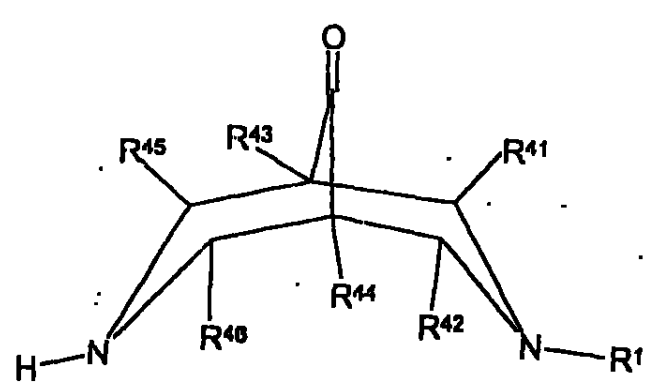
Compuestos de fórmula XIX puede prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXII, como se definió aquí

anteriormente, con un compuesto de fórmula III, como se definió aquí anteriormente.

Compuestos de fórmula XIX donde A representa C₂alquileo y R⁴ y R⁵ representan conjuntamente =O puede prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXII, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula IV, como se definió aquí anteriormente, por ejemplo como se describió aquí anteriormente mediante síntesis de compuestos de fórmula I (paso (b) del proceso).

Compuestos de fórmula XIX donde A representa CH₂ y R⁴ representa -OH o -N(H)R⁸ puede prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXII, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula V como se definió aquí anteriormente, por ejemplo como se describió aquí anteriormente mediante síntesis de compuestos de fórmula I (paso (d) del proceso).

Compuestos de fórmula XIX donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos H pueden prepararse alternativamente por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XXXVII,



XXXVII

donde R^1 y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, y donde el grupo $C=O$ puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, por ejemplo como se describió aquí anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula 1 (paso (i) del proceso).

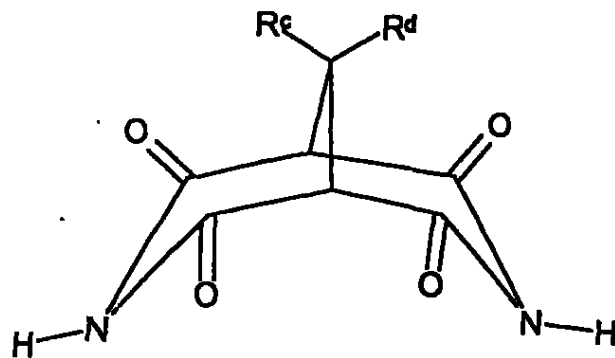
Compuestos de fórmulas II y XIX donde uno o más de R^{41} , R^{42} , R^{45} y/o R^{46} representan C_{1-3} alquil pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula II o XIX (como sea apropiado) donde R^{41} , R^{42} , R^{45} y/o R^{46} (como sea apropiado) representan H, con un apropiado agente de alquilación (por ejemplo dimetil sulfato), por ejemplo en presencia de una adecuada base fuerte (por ejemplo *s*-BuLi), *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina y un solvente inerte de reacción (por ejemplo THF).

Compuestos de fórmula XX donde R representa $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$ y L^5 representa fenoxi pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXXVIII,



donde R^{25} y R^{26} son como se definió aquí anteriormente, con difenil ciano carbonimidoato, por ejemplo a entre -10°C y temperatura ambiente en presencia de un apropiado solvente (por ejemplo isopropanol).

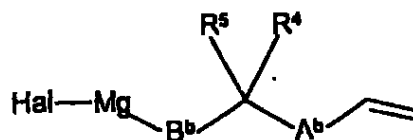
Compuestos de fórmula XXII son conocidos en la literatura o están fácilmente disponibles usando técnicas conocidas. Por ejemplo, compuestos de fórmula XXII donde R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente C_{3-5} alquileo, $-O-Z-O-$, $-O-Z-S-$ o $-S-Z-S-$ y R^{41} a R^{46} representan todos H, puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXIX,



XXXIX

donde R^c y R^d representan conjuntamente C_{3-5} alquileo, $-O-Z-O-$, $-O-Z-S-$ o $-S-Z-S-$, donde Z es como se definió aquí anteriormente, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo $LiAlH_4$) bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte.

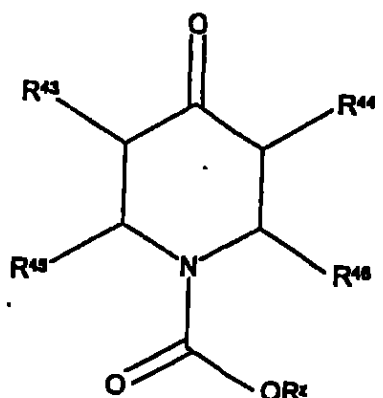
Compuestos de fórmula XXIX donde B representa C_{1-4} alquileo pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XL,



XL

donde B^b representa C_{1-4} alquileo y Hal , A^b y R^5 son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XXX, como se definió aquí anteriormente, por ejemplo a entre $-25^\circ C$ y temperatura ambiente en presencia de una adecuada sal de zinc(II) (por ejemplo $ZnBr_2$ anhidra), un catalizador apropiado (por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$) y un solvente orgánico inerte de reacción (por ejemplo THF, tolueno o dietil éter).

Compuestos de fórmulas VI, XXIII y XXXVII (donde, en todos los casos, R^{41} y R^{42} representan ambos H), pueden prepararse, ventajosamente, por reacción de (como sea apropiado) ya sea (i) un compuesto de fórmula XLI,



XLI

donde R^2 representa C_{1-10} alquil o C_{1-3} alquil aril (por ejemplo alquil fenil, tal como bencil) y R^{43} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, o (ii) 4-piperidona (o su derivado protegido), con (como sea apropiado) ya sea (1) un compuesto de fórmula XLII,



XLII

donde R^4 , R^5 , R^6 , A y B son como se definieron aquí anteriormente, o (2) NH_3 (o su derivado protegido (por ejemplo bencil), en todos los casos en presencia de un formaldehído (es decir una fuente apropiada de formaldehído, tal como para-formaldehído o solución de formalina) y, en el caso de compuestos de fórmulas VI y XXIII, conversión del grupo $C(O)OR^2$ en el intermediario resultante a un grupo R^2 usando técnicas tales como aquellas descritas aquí (por ejemplo retiro del grupo $C(O)OR^2$ seguido por realización de un acoplamiento, por ejemplo de acuerdo con el paso (x) de proceso arriba).

La formación de compuestos de fórmulas VI, XXII y XXXVII puede llevarse a cabo en esta vía por ejemplo a entre temperatura ambiente y de reflujo (dependiendo de la condensación de los reactivos) en presencia de un apropiado solvente (por ejemplo etanol o metanol) y, preferiblemente,

en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo a C₁-ácido carboxílico, especialmente ácido acético). 0153

Aquellos expertos en el arte también apreciarán que los compuestos de fórmula XXII donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos H pueden también prepararse vía este método (es decir por reacción de una 4-piperidona (o su derivado protegido) con NH₃ (o su derivado protegido) en presencia de un formaldehído), teniendo en cuenta que el intermediario así formado se reduce subsecuentemente bajo apropiadas condiciones de reacción.

La persona experta también apreciará que este proceso puede usarse también para preparar compuestos de fórmula I donde R⁴³ y R⁴⁶ son H, y R⁴¹ y/o R⁴² son diferentes a H, por ejemplo por:

- (i) reaccionar un compuesto de fórmula XLI donde R⁴³ y/o R⁴⁶ es/son diferente(s) a H con, por ejemplo bencilamina o su derivado,
- (ii) retiro de la unidad -C(O)OR²;
- (iii) reacción en el nitrógeno bispidine libre del compuesto resultante con un compuesto de fórmula III, IV o V (como sea apropiado), como se definió aquí anteriormente;
- (iv) retiro del grupo de protección bencil; y
- (v) reacción en el nitrógeno bispidine libre del compuesto resultante con un compuesto de fórmula XX como se definió aquí anteriormente,

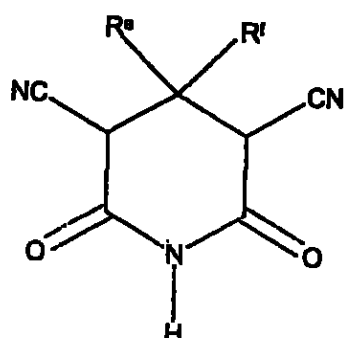
bajo condiciones bien conocidas por aquellos expertos en el arte incluyendo aquellas descritas aquí anteriormente. Esta reacción estará acompañada por, en algún punto, conversión de la funcionalidad carbonilo superior de puente a los deseados grupos R^{3a}/R^{3b}.

Compuestos de fórmula XXXIX puede prepararse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte. Por

47

0154

ejemplo, compuestos de fórmula XXXIX donde R^c y R^d representan conjuntamente C_{3-5} alquileo pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XLIII,



XLIII

donde R^e y R^f representan conjuntamente C_{3-5} alquileo, con una mezcla de ácido fosfórico y ácido sulfúrico, por ejemplo a 120°C .

Compuestos de fórmula XLII son bien conocidos en la literatura o son fácilmente disponibles usando técnicas conocidas. Por ejemplo, compuestos de fórmula XLII donde R^4 representa OH, R^5 representa H y A representa CH_2 pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula V donde R^5 representa H y X representa O con hidróxido de amonio bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte.

Compuestos de fórmula IV, VIII, X, XII, XIV, XV, XVI, XVIII, XX (donde R_2 representa otro que $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$ y/o L^5 representa otro que fenoxi), XXA, XXI, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVIII, XL, XLI, YLIII y sus derivados, son ya sea disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura, o pueden obtenerse ya sea por analogía con los procesos aquí descritos, o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas estándares, a partir de materiales de partida

fácilmente disponibles usando apropiados reactivos y condiciones de reacción.

Sustituyentes en el grupo aril (por ejemplo fenil), y (si es apropiado) heterocíclico, en compuestos aquí definidos pueden convertirse a otros sustituyentes reivindicados usando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en el arte. Por ejemplo, hidroxil puede convertirse a alcoxi, fenil puede halogenarse para dar halo fenil, nitro puede reducirse para dar amino, amino puede acetilarse para dar acetilamino, etc.

La persona experta también apreciará que varias inter conversiones y transformaciones de grupos estándares sustituyentes o funcionales dentro de algunos compuestos de fórmula I proporcionarán otros compuestos de fórmula I. Por ejemplo, carbonil puede reducirse a hidroxil o alquilenol, hidroxil acilarse para dar alquil carboniloxi, nitro puede reducirse a amino, amido puede reducirse a amino, amino puede sulfonarse o acilarse para dar sulfonil amino o acilamino (respectivamente), y algunos grupos acíclicos pueden convertirse a ciertos grupos heterocíclicos bajo condiciones conocidas por aquellos expertos en el arte, por ejemplo como se describe en Química Comprehensiva de Heterocíclicos II, editada por AR Katritzky, CW Rees y EFV Scriven, 1era Edición, Elsevier Science Ltd., Volúmenes 1-11 (1996).

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

Aquellos expertos en el arte apreciarán que, en el proceso descrito arriba, los grupos funcionales de compuestos intermediarios pueden ser, o pueden necesitar ser, protegidos por grupos de protección.

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxil, amino y ácido carboxílico. Adecuados grupos de protección para hidroxil incluyen grupos trialquilsilil y diarilalquilsilil (por ejemplo grupos tert-butildimetilsilil, tert-butildifenilsilil o trimetilsilil), tetrahidropiranyl y alquilcarbonil (por ejemplo grupos metil y etilcarbonil). Adecuados grupos de protección para amino incluyen bencil, tert-butiloxycarbonil, 9-fluorenilmetoxycarbonil o benziloxycarbonil. Adecuados grupos de protección para amidina y guanidina incluyen benziloxycarbonil. Adecuados grupos de protección para ácido carboxílico incluyen C₁₋₆ alquil o bencil ésteres.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos aquí anteriormente.

Los grupos de protección pueden retirarse de acuerdo con técnicas bien conocidas por aquellos expertos en el arte como se describe aquí posteriormente.

El uso de grupos de protección se describe completamente en "Grupos de Protección en Química Orgánica", editado por J.W.F. McOmie Plenum Press (1973), y "Grupos de Protección en Síntesis Orgánica", 3era edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Las personas expertas en el arte apreciarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una alternativa, y, en algunas ocasiones, una forma más conveniente, los grupos individuales aquí mencionados pueden desarrollarse en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden desarrollarse en una etapa diferente en la ruta total (es decir, sustituyentes pueden agregarse a y/o transformaciones

químicas realizarse en, diferentes intermediarios a aquellos asociados aquí anteriormente con una reacción particular).

Esto dependerá entre otros en factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermediarios claves y la estrategia de los grupos de protección (si hay alguna) a ser adoptada. Claramente, el tipo de química involucrada influirá en la escogencia de reactivo que se usa en los dichos pasos sintéticos, la necesidad, y el tipo, de grupos de protección que se emplean, y la secuencia para llevar a cabo la síntesis.

También se apreciará por parte de aquellos expertos en el arte que, aunque algunos derivados protegidos de compuestos de fórmula I, que pueden hacerse antes de una etapa final de desprotección, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse parenteral u oralmente y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados pueden consecuentemente describirse como "prodrogas". Más aún, algunos compuestos de fórmula I pueden actuar como prodrogas de otros compuestos de fórmula I.

Todas las prodrogas de compuestos de fórmula I están incluidas dentro del alcance de la invención.

Algunos de los intermediarios a los cuales se hace referencia aquí anteriormente son novedosos. De acuerdo con un adicional aspecto de la invención se proporciona consecuentemente: (a) un compuesto de fórmula II, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido, (b) un compuesto de fórmula VI, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido, (c) un compuesto de fórmula VII, como se definió

aquí anteriormente, o su derivado protegido; (d) un compuesto de fórmula IX, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido; (e) un compuesto de fórmula XI, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido, (f) un compuesto de fórmula XIII, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido, (g) un compuesto de fórmula XVII, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido, (h) un compuesto de fórmula XIX, como se definió aquí anteriormente (teniendo en cuenta que por lo menos uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{39c}$, donde R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia, como se definió aquí anteriormente), o su derivado protegido, (i) un compuesto de fórmula XXII, como se definió aquí anteriormente (teniendo en cuenta que por lo menos uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{39c}$, donde R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia como se definió aquí anteriormente), o su derivado protegido; y j) un compuesto de fórmula XXIII, como se definió aquí anteriormente, o su derivado protegido.

Compuestos de fórmula II que pueden mencionarse incluyen aquellos donde:

cuando R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, C_{1-6} alquil, OH o $N(R^{39})R^{39c}$; y

R^{39} representa H o C_{1-6} alquil;

Entonces R^2 no representa:

(i) CN;

(ii) C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por OH, $N(R^{30})R^{31}$ o Het⁹; donde R^{30} y R^{31} representan independientemente H, C_{1-6} alquil o C_{3-8} cicloalquil); y

Het⁹ representa un heterociclo no sustituido, saturado de 3 a 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (vía cuyo átomo el grupo heterocíclico está agarrado al resto de la molécula);

- (iii) $C_{1-6}n$ -alquil, cuyo grupo alquil está opcionalmente interrumpido por O y está terminado por $N(R^{30})R^{31}$ o OR^{32} , donde
uno de R^{30} y R^{31} representa H o fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO_2H o NH_2 y el otro representa H o C_{1-6} alquil; y
 R^{32} representa H o fenil sustituido en la posición meta- o para- (en relación con el punto de agarre) por CO_2H o NH_2 ;
- (iv) $-C(O)R^{16}$ donde R^{16} representa H o fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO_2H o NH_2 ;
- (v) $-S(O)_2R^{22}$ donde R^{22} representa fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO_2H o NH_2 ;
- (vi) $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$; donde
 R^{23} representa fenil sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO_2H o NH_2 ; y
 R^{24} representa H o C_{1-6} alquil; y
- (vii) C_{3-4} n-alquil, cuyo grupo alquil está terminado por fenil, cuyo grupo fenil grupo está sustituido en la posición meta o para (en relación con el punto de agarre) por CO_2H o NH_2 , y cuyo grupo alquil está interrumpido en la posición β (en relación con el punto de agarre) por O.

Compuestos de fórmula II, IX y XI que pueden mencionarse incluyen aquellos donde:

cuando R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, C_{1-4} alquil, OH o $N(R^{39})R^{38c}$;

R^{39} representa H o C_{1-6} alquil; y

R^4 y R^5 representan ambos H;

entonces R^2 no representa CN, $-C(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$ o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido como se definió aquí anteriormente con respecto a R^2 .

Adicionales compuestos de fórmulas II, IX y XI que pueden mencionarse incluyen aquellos donde:

R^2 representa Het^8 , $-C(O)R^{16}$, $-C(S)OR^{17}$, $-C(S)N(R^{18})R^{19}$, $-[C(O)]_2N(R^{20a})R^{20b}$, $-[C(O)]_2OR^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$, $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$ o C_{1-12} alquil (cuyo grupo alquil está sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-C(O)R^{28}$, $-C(O)N(R^{29a})R^{29b}$, $-N(R^{30})R^{31}$, $-OR^{32}$, halo, $-CN$, y nitro);

R^{16} representa Het^{10} o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-OH$, $-CN$, $-N(R^{34})R^{38}$, aril y Het^{11});

R^{22} representa Het^{14} o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, $-CN$, Het^{13} y aril);

R^{23} representa H , C_{1-6} alquil, Het^{16} , $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ o $-C(O)SR^{36b}$; R^{30} representa Het^{19} , $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)OR^{37b}$ o $-C(O)N(R^{37c})R^{37d}$.

Uso médico y farmacéutico

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica. Son consecuentemente indicados como farmacéuticos.

Consecuentemente, de acuerdo con un adicional aspecto de la invención se proporcionan los compuestos de la invención para uso como farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad electro fisiológica del miocardio, por ejemplo como se demostró en la prueba descrita abajo.

Los compuestos de la invención se consideran así útiles tanto en profilaxis como el en tratamiento de arritmias, y en particular arritmias atriales y ventriculares.

Los compuestos de la invención son así indicados en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardíacas, o en indicaciones relacionadas con enfermedades cardíacas, donde se cree que las arritmias juegan un papel importante, incluyendo enfermedad isquémica del corazón, ataque súbito del corazón, infarto del miocardio, falla cardíaca, cirugía cardíaca y eventos trombo embólicos.

En el tratamiento de arritmias, se ha encontrado que los compuestos de la invención retrasan selectivamente la re-polarización cardíaca, prolongando así el intervalo QT, y, en particular, exhiben actividad clase III. Aunque se ha encontrado que los compuestos de la invención exhiben actividad de clase III en particular, en el tratamiento de arritmias, su(s) modo(s) de actividad no está(n) necesariamente restringido(s) a esta clase.

De acuerdo con un adicional aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una arritmia cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una persona que sufre de, o es susceptible a, una condición tal.

Preparaciones farmacéuticas

75
162
0161

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente oral, subcutánea, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, intra-nasal, por inhalación, o por cualquier otra ruta parenteral, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una base libre, un intercambiador de iones farmacéuticamente aceptable o una sal de adición ácida no tóxica orgánica o inorgánica, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del desorden y paciente a ser tratados, así como la ruta de administración, las composiciones pueden administrarse a dosis variables.

Los compuestos de la invención pueden también combinarse con cualesquier otras drogas útiles en el tratamiento de arritmias y/o otros desordenes cardiovasculares.

De acuerdo con un adicional aspecto de la invención se proporciona así una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Adecuadas dosis diarias de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0,005 a 10,0 mg/kg de peso corporal a administración oral y alrededor de 0,005 a 5,0 mg/kg de peso corporal en administración parenteral.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que son efectivos contra arritmias cardíacas.

Los compuestos de la invención pueden tener también la ventaja de que son más eficaces que, son menos tóxicos que, tienen un rango más amplio de actividad (incluyendo la exhibición de cualquier combinación de actividad de clase I, clase II, clase III y/o clase IV (especialmente actividad clase I y/o clase IV en adición a actividad clase III)) que ser

56
163
0162

más potentes que, ser de acción más duradera que, producir menos efectos colaterales (incluyendo una menor incidencia de pro-arritmias tales como torceduras de puntos) que, ser más fácilmente absorbidos que, o pueden tener útiles propiedades farmacológicas sobre, compuestos conocidos en el arte previo.

Pruebas Biológicas

Prueba A

Efectos Primarios Electro-fisiológicos en Cerdos de Guinea Anestesiados

Cerdos de Guinea que pesan entre 660 y 1 100 g se usaron. Los animales se guardaron durante por lo menos una semana antes del experimento y tuvieron acceso libre a alimento y agua durante ese periodo.

La anestesia se indujo por una inyección intraperitoneal de pentobarbital (40 a 50 mg/kg) y los catéteres se introdujeron en una arteria carótida (para registro de presión sanguínea y muestra de sangre) y dentro de una vena yugular (para infusiones de draga). Electrodo de aguja se colocaron en los limbos para registrar los ECGs (entrada II). Un termostato se colocó en el recto y el animal se colocó en una almohadilla de calentamiento, se estableció a la temperatura rectal de entre 37,5 y 38,5°C.

Una traqueotomía se llevó a cabo y el animal se ventiló artificialmente con aire del ambiente mediante el uso de un ventilador para pequeños animales, establecido para mantener los gases sanguíneos dentro del rango normal para la especie. Con el fin de reducir las influencias autónomas ambos vasos fueron cortados en el cuello, y 0,5 mg/kg de

propranolol se proporcionó intravenosamente, 15 minutos antes del inicio del experimento.

El epicardio ventricular izquierdo se expuso mediante una toracotomía de lado izquierdo, y un electrodo de succión diseñado para el usuario para registrar el potencial de acción monofásica (MAP) se aplicó a la pared libre ventricular izquierda. El electrodo se mantuvo en posición tanto como una señal aceptable puede registrarse, de otra manera se movió hacia una nueva posición. Un electrodo bipolar para espaciado se agarró al atrio izquierdo. El espacio (2 minutos de duración, dos veces el umbral diastólico) se llevó a cabo con un estimulador de corriente constante elaborado para el usuario. El corazón se espació a una frecuencia justo encima de la rata de seno normal durante 1 minuto cada quince minutos a todo el través del estudio.

La presión sanguínea, la señal MAP y la entrada II ECG se registraron en un registro de chorro de tinta Mingograph (Siemens-Eterna, Suecia). Todas las señales se recogieron (frecuencia de muestreo 1 000 Hz) en un PC durante los últimos 10 segundos de cada secuencia de espacio y los últimos 10 segundos del siguiente minuto de ritmo de seno. Las señales se procesaron usando un programa elaborado para el usuario desarrollado para adquisición y análisis de señales fisiológicas medidas en animales experimentales (ver Axenborg y Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. 41,55 (1993)).

El procedimiento de prueba consiste en tomar dos registros basales de control, espaciados 5 minutos, durante tanto el espacio como el ritmo de seno. Después del registro del segundo control, la primera dosis de la sustancia de prueba se colocó por infusión en un volumen de 0,2 mL en el catéter de la vena yugular durante 30 segundos. Tres minutos después,

se inició el espacio y se hizo un nuevo registro. Cinco minutos después de la dosis previa, la siguiente dosis de la sustancia de prueba se administró. Seis a diez dosis consecutivas se proporcionaron durante cada experimento.

Análisis de datos

De las numerosas variables medidas en este análisis, tres se seleccionaron como las más importantes para comparación y selección de compuestos activos. Las tres variables seleccionadas fueron la duración MAP a 75 por ciento de re-polarización durante el espacio, el tiempo de conducción atrio-ventricular (AV) (definido como el intervalo entre el pulso espacial atrial y el inicio del MAP ventricular durante el espaciado, y la velocidad cardiaca (definida como el intervalo RR durante el ritmo seno). La presión sanguínea sistólica y diastólica se midieron, con el fin de juzgar el estado homo-dinámico del animal anestesiado. Adicionalmente, el ECG se chequeó en cuanto a arritmias y/o cambios morfológicos.

La media de los dos registros de control se estableció a cero y se registraron los efectos después de dosis consecutivas de la sustancia de prueba se expresaron como el porcentaje de cambios a partir de este valor. Graficando estos valores porcentuales contra la dosis acumulativa administrada antes de cada registro fue posible construir las curvas de respuesta-dosis. En esta vía, cada experimento generó tres curvas de respuesta-dosis, una para duración MAP, una para tiempo de conducción AV y una para frecuencia de seno (intervalo RR). Una curva media de todos los experimentos realizada con una sustancia de prueba se calculó, y los valores de potencia se derivaron a partir de la curva media. Todas las curvas de respuesta-dosis en estos experimentos se construyeron por conexión lineal de los puntos de datos obtenidos. La dosis acumulativa

que prolonga la duración MAP en 10% desde la línea de base se usó ^{0.165} como un índice para acceder a la potencia electrofisiológica de clase III del agente bajo investigación (D_{10}).

Prueba B

Fibroblastos de ratón tratado con gluco-corticoides como un modelo para detectar bloqueadores de la corriente K rectificadora retrasada

IC50 para bloqueo de canal K se determinó usando un método de tamizado basado en placa de micro titulación, basado en cambios de potencial de membrana de fibroblastos de ratón tratado con gluco-corticoides. Los fibroblastos de ratón tratado con gluco-corticoides de potencial de membrana se midieron usando fluorescencia de tinta bisoxonol DiBac₄₍₃₎, que puede detectarse confiablemente usando un lector de placa de imagen láser fluorescente (FLIPR). La expresión de un canal de potasio rectificador retrasado se indujo en fibroblastos de ratón durante exposición de 24 horas al dexametasona de gluco-corticoide (5 μ M). El bloqueo de estos canales de potasio des-polarizaron los fibroblastos, resultando en incrementada fluorescencia de DiBac₄₍₃₎.

Los fibroblastos 1tk (células L) se compraron en American Type Culture Collection (ATCC, Manassa, VA), y se cultivaron en medio Dulbeccos de águila modificado suplementado con suero fetal de oveja (5% v/v), penicilina (500 unidades/mL), estreptomicina (500 μ g/mL) y L-alanine-L-glutamina (0,862 mg/mL). Las células se pasaron cada 3-4 días usando tripsina (0,5 mg/mL en salina amortiguada de fosfato libre de calcio, Gibco BRL). Tres días antes de los experimentos, la suspensión de células se midió en pipetas dentro de placas de 96 orificios de plástico de fondo claro (Costar) a 25 000 células/orificio.

La sonda fluorescente DiBac₄₍₃₎ (sondas DiBac Molecular) se usó para medir el potencial de membrana. DiBac₄₍₃₎ absorbe máximo a 488 nM y emite a 513 nM. El DiBac₄₍₃₎ es un bisoxonol, y consecuentemente está cargado negativamente a pH 7. Debido a su carga negativa, la distribución de DiBac₄₍₃₎ a través de la membrana depende del potencial de trans-membrana: si la célula se des-polariza (es decir el interior de la célula se vuelve menos negativa en relación con el exterior de la célula), la concentración del DiBac₄₍₃₎ al interior de la célula se incrementa, debido a las fuerzas electrostáticas. Una vez al interior de la célula, las moléculas de DiBac₄₍₃₎ pueden enlazarse a lípidos y proteínas, lo cual causa un incremento en la emisión de fluorescencia.

Así, una des-polarización se reflejará por un incremento en fluorescencia DiBac₄₍₃₎. El cambio en fluorescencia DiBac₄₍₃₎ se detectó por un FLIPR.

Antes de cada experimento, las células se lavaron 4 veces en salina amortiguada de fosfato (PBS) para retirar todo el medio de cultivo. Las células se trataron entonces con 5 μ M de DiBac₄₍₃₎ (en 180 μ L de PBS) a 35°C. Una vez se alcanzó una fluorescencia estable (usualmente después de 10 minutos), 20 μ L de la sustancia de prueba se agregó, usando un sistema de salida por pipeta de 96 orificios interna FLIPR. Las mediciones de fluorescencia se tomaron cada 20 segundos durante adicionales 10 minutos. Todos los experimentos se llevaron a cabo a 35°C, debido a la sensibilidad a alta temperatura de tanto la conductancia de canal de potasio rectificador retrasado y fluorescencia DiBac₄₍₃₎. Las sustancias de prueba se prepararon en una segunda placa de 96 orificios, en PBS que contiene 5 μ M de DiBac₄₍₃₎. La concentración de la sustancia preparada fue 10 veces la de la concentración deseada en el experimento pues una adicional dilución 1:10 ocurrió durante la adición de sustancia durante el experimento. Dofetilida (10 μ M) se usó como un control

positivo, es decir, para determinar el máximo incremento en fluorescencia.

El ajuste de la curva, usado para determinar los valores de IC₅₀, se realizó con el programa Graphpad Prism (Graphpad Software Inc., San Diego, CA).

Prueba C

Estabilidad Metabólica de los Compuestos de Prueba

Un tamiz in vitro se estableció para determinar la estabilidad metabólica de los compuestos de la invención.

La fracción hepática S-9 del perro, hombre, conejo y rata con NADPH como co-factor se usó. Las condiciones del ensayo fueron como sigue: S-9 (3 mg/mL), NADPH (0,83 mM), amortiguador Tris-HCl (50 mM) a pH 7,4 y 10 µM del compuesto de prueba.

La reacción se inició por adición del compuesto de prueba y terminado después de 0, 1, 5, 15 y 30 minutos para elevar el pH en la muestra a encima de 10 (NaOH; 1 mM). Después de la extracción del solvente, la concentración del compuesto de prueba se midió contra un estándar interno por LC (fluorescencia / detección UV).

El porcentaje de compuesto de prueba que permanece después de 30 minutos (y consecuentemente $t_{1/2}$) se calculó y usó como una medida para estabilidad metabólica. La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos Generales Experimentales

Los espectros de masa se registraron en uno de los siguientes instrumentos: un espectrómetro de masa cuádruplo Finnigan MAT TSQ 700 triple equipado con una interfaz de electro atomizado (FAB-MS); un espectrómetro Perkin-Elmer SciX API 150ex; un cuádruplo VG Quattro II triple; un cuádruplo VG Platform II sencillo; o un espectrómetro de masa cuádruplo Micromass Platform LCZ sencillo (los últimos tres instrumentos estaban equipados con una interfaz de electro atomizado asistida neumáticamente (LC-MS)). Se realizaron mediciones de ^1H NMR y ^{13}C en espectrómetros BRUKER ACP 300 y Varian 300, 400 y 500, que operan a frecuencias ^1H de 300, 400 y 500 MHz respectivamente, y a frecuencias de 75,5, 100,6 y 125,7 MHz respectivamente. Alternativamente, se realizaron mediciones de ^{13}C NMR en un espectrómetro BRUKER ACE 200 a una frecuencia de 50,3 MHz.

Los rotámetros pueden o no denotarse en espectro dependiendo de la facilidad de interpretación del espectro. A menos que se establezca de otra forma, los levantamientos químicos se dan en ppm con el solvente como estándar interno.

Ejemplo 1

tert-Butil 2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diaza biciclo [3.3.1]non-3-il}etil carbamato

(i) tert-Butil 2-bromoetilcarbamato

Una mezcla de 2-bromo etilamina hidrobromuro (10,0 g, 0,049 mol), NaOH (1,84g, 0,046 mol), agua (50 mL) y THF (200 mL) se enfrió a 0°C. Di-tert-butil dicarbonato, (10,1 g, 0,046 mol) se agregó lentamente a la mezcla, la cual se agitó entonces durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución orgánica se lavó con agua y se purificó por cromatografía sobre sílice, levigando con DCM, para dar 5,6 g (50%) del compuesto titulado.

(ii) 4-[3-(3,7-Diaza biciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxiopoxi]benzonitrilo HCl-saturado EtOAc (600 mL) se agregó a una solución de tert-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (62 g; ver Ejemplo 2 de la solicitud de patente internacional No. PCT/SE98/02276) en EtOAc (600 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se retiró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en MeCN (1,3 L) y K₂CO₃ (100 g) se agregó. La suspensión se agitó durante 12 h y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto titulado en un 90% de obtenido.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,9, 29,2, 32,3, 50,9, 57,7, 60,8, 62,1, 66,0, 71,2, 104,0, 115,3, 119,1, 133,9, 162,1.

(iii) tert-Butil 2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabiciclo[3,3,1]non-3-il}etilcarbamato

4-[3-(3,7-Diazabiciclo[3,3,1]non-3-il)-2-hidroxiopoxi]benzonitrilo (ver paso (ii) arriba; 7,7 g, 25,6 mmol) y tert-butil 2-bromoetilcarbamato (ver paso (i) arriba; 5,7 g, 2,56 mmol) y K₂CO₃ (3,5 g, 2,56 mmol) se mezclaron en CH₃CN (50 ml) y se agitaron a 60°C durante 60 h. La mezcla de la reacción se filtró y evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía de columna (DCM: 10-20% MeOH saturado con NH₃ (g)), para obtener 8 g (71%) del compuesto titulado.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28,4, 29,6, 30,3, 32,0, 36,9, 54,8, 58,4, 58,6, 59,5, 64,8, 71,1, 78,85 104,1, 115,3, 119,2, 133,9, 156,4, 162,2.

0170

FAB-MS $(\text{M}+1)^+ = 445$ (m/z)

Ejemplo 2

4-{3-[7-(3,3-Dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi} benzonitrilo

4-[3-(3,7-Diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxiopropoxi]benzonitrilo (ver Ejemplo 1(ii) arriba; 0,6 g, 2,0 mmol) y 1-cloropinacolone (0,27 g, 2,0 mmol) y K_2CO_3 (0,27 g, 20 mmol) se mezclaron en CH_3CN y se agitaron a 60°C durante 1 h, y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró y evaporó, dando 0,7 g (90%) del compuesto titulado.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,2, 30,0, 30,6, 31,9, 43,5, 55,11, 57,31, 57,6, 59,22, 59,8, 61,7, 64,82, 71,11, 103,9, 115,31, 119,2, 133,9, 162,3, 212,2.

FAB-MS $(\text{M}+1)^+ = 400$ (m/z)

Ejemplo 3

4-{3-[7-(2-Etil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi} benzonitrilo

(i) 3,7-Dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-ona

El compuesto sub-titulado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 41(9), 1976, pp. 1 593-1 597.

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

El compuesto sub-titulado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 41(9), 1976, pp. 1 593-1 597, usando 3,7-dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-ona (ver paso (i) arriba) en lugar de N-bencil-N'-metilbispidona.

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

0171

Una solución de 3,7-dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (ii) arriba; 97 g, 6,4 mmol) en etanol acuoso (95%) se hidrogenó sobre 5% Pd/C a 1 atmósfera hasta que tlc indicó que la reacción estaba completa. El catalizador se retiró por filtración a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto sub-titulado en obtenido cuantitativo.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 30,1, 33,4, 36,0, 52,5, 59,6, 64,3, 126,9, 128,3, 128,7, 138,8.

(iv) 3-Bencil-7-ciano-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

3-Bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (iii) arriba; 20 g, 92 mmol) se disolvió en éter (120 mL). Bromuro de cianógeno (9,8 g, 92 mmol) disuelto en éter (80 mL) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, y luego a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se formó un precipitado blanco. El éter se evaporó. Se agregó agua y una solución saturada Na₂CO₃ (aq). La mezcla se extrajo con éter. La capa de éter se separó y secó (MgSO₄), dando 20,3 g (91%) del compuesto sub-titulado.

(v) 3-Bencil-7-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, sal de amonio

Una mezcla de 3-bencil-7-ciano-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (iv) arriba; 10,2 g, 42 mmol), NaN₃ (2,92 g, 45 mmol), NH₄Cl (2,41 g, 45 mmol) y DMF (50 mL) se agitó a 100°C durante 22 h. DMF se evaporó, se agregó tolueno y evaporó, lo cual resultó en 12 g de un polvo colocado naranja. El producto se purificó mediante fase reversa preparativa HPLC, dando 5,8 g (46%) del compuesto sub-titulado.

(vi) 3-Bencil-7-(2-etil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

Una mezcla de 3-bencil-7-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, sal de amonio (ver paso (v) arriba; 4 g, 13 mmol), yoduro de etil (2,20 mL, 26 mmol) y NaOH (0,62 g, 15,6 mmol) se sometió a reflujo durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de destello (hexano: etil acetato (1:1), MeOH (NH₃) 0-32%), dando 1,5 g (37%) del compuesto sub-titulado.

(vii) 3-(2-Etil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

3-Bencil-7-(2-etil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (vi) arriba; 0,5 g, 1,6 mmol) disuelto en etanol (5 mL de 95%) se hidrogenó sobre 5% Pd/C a 1 atmósfera durante la noche. El catalizador se filtró sobre una almohadilla de Celite®, y el residuo se evaporó para dar 0,2 g (56%) del compuesto sub-titulado.

(viii) 4-{3-[7-(2-Etil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxipropoxi}benzonitrilo

4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo (ver solicitud de patente internacional WO 99/31100; 0,18 g, 1 mmol) y 3-(2-etil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (vii) arriba; 0,2 g, 0,9 mmol) se mezclaron en isopropanol: H₂O (1,1 mL de 10: 1) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (hexano: etil acetato (1:1), MeOH (NH₃) 0-32%), dando 0,28 g (77%) del compuesto titulado.

¹³C NMR (CD₃CN): δ 14,4, 29,7, 30,0, 31,2, 48,6, 51,2, 51,3, 58,6, 60,8, 61,0, 66,3, 71,9, 104,3, 116,2, 118,2, 119,9, 134,9, 163,3, 170,1.

Ejemplo 4

4-{2-Hidroxi-3-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo

0173

4-[3-(3,7-Diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (ver Ejemplo 1(ii) arriba; 1 g, 3,3 mmol) 2-bromotiazolo (0,54 g, 3,3 mmol) y K_2CO_3 (0,91 g, 6,5 mmol) se mezclaron en DMF (15 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. El solvente se evaporó, tolueno se agregó y entonces se evaporó. El residuo se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de NaOH (2 M). La capa orgánica se separó y secó (Na_2SO_4). El residuo se purificó por cromatografía (hexano: etil acetato (1:1)). Obtenido: 0,57 g (45%).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 29,1, 29,4, 30,5, 52,8, 53,0, 57,9, 60,7, 65,3, 70,4, 104,1, 105,6, 115,3, 119,2, 133,9, 139,7, 162,0, 171,2.

Ejemplo 5

N'-Ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonano-3-carboximidamida

(i) Fenil N'-ciano-N-(3,4,5-trimetoxibencil)carbanimidoato

3,4,5-Trimetoxibencilamina (1,08 mL, 6,3 mmol) se disolvió en isopropanol (10 mL). La mezcla se enfrió a 0°C antes de agregar difenil cianocarbonimidoato (1,5 g, 6,3 mmol) en porciones. La mezcla de la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y entonces se agitó durante la noche a esta temperatura. El precipitado que se formó se sacó por filtración y luego se purificó por cromatografía DCM: MeOH (gradiente 100:0 a 99:1). Obtenido: 1,37 g (63,5%)

(ii) N'-Ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-N-(3,4,5-tri-metoxibencil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida

4-[3-(3,7-Diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (ver Ejemplo 1(ii) arriba; 1 g, 3,3 mmol) y fenil N'-ciano-N-(3,4,5-

68
175

trimetoxibencil)carbanimidoato (ver paso (i) arriba; 1,13 g, 3,3 mmol) se mezclaron con isopropanol (15 mL) y entonces se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto que se formó se sacó por filtración. El producto se purificó por cromatografía (DCM:MeOH (gradiente 0 a 1%), dando 1,67 g (92%) del compuesto titulado.

0174

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29,0, 29,3, 31,2, 47,9, 50,9, 51,3, 56,1, 57,1, 60,0, 60,7, 61,3, 65,6, 70,6, 103,9, 105,1, 115,2, 118,3, 119,1, 133,2, 133,9, 137,4, 153,3, 160,2, 161,9, 176,3, 176,4.

Ejemplo 6

4-{3-Amino-4-[7-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]butoxi} benzonitrilo

(i) 4-(3-Butenilo)benzonitrilo

4-Cianofenol (30 g, 250 mmol) se mezcló con K_2CO_3 (72,5 g, 525 mmol) y se agitó durante 60 minutos. 4-Bromo-1-buteno (50 g, 370 mmol) se agregó gota a gota, y entonces la mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante la noche. Los sólidos se filtraron y entonces los solventes se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con 1 N NaOH. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y evaporó, dando 37 g (58 %) del compuesto sub-titulado.

(ii) 4-[2-(2-Oxiranil)etoxi]benzonitrilo

4-(3-Butenilo)benzonitrilo (ver paso (i) arriba; 37 g, 0,21 mol) se mezcló con mCPBA (61,6 g, 0,25 mol) y DCM (700 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de la reacción se filtró y 2 mL de DMSO se agregó para destruir el exceso de mCPBA. La mezcla se lavó con NaHCO_3 , luego se separó, se secó y evaporó para dar 38,7 g (97%) del compuesto sub-titulado.

(III) 4-(4-Amino-3-hidroxibutoxi)benzonitrilo

4-[2-(2-Oxiranil)etoxi]benzonitrilo (ver paso (ii) arriba; 38,5 g, 204 mmol) se mezcló con NH_3 acuoso (1 200 mL, concentrado) e isopropanol (450 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido (producto colateral) se sacó por filtración, y los solventes se evaporaron, dando 39,1 g (93%) del compuesto sub-titulado.

(iv) ter-t-Butil 4-(4-cianofenoxi)-2-hidroxibutilcarbamato

4-(4-Amino-3-hidroxibutoxi)benzonitrilo (ver paso (iii) arriba; 34,3 g, 166 mmol) se disolvió en THF:H₂O (600 mL de 8:2). Di-tert-butil dicarbonato (36,3 g, 166 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche antes de evaporarse para dar 50 g (100%) del compuesto sub-titulado (el cual se usó en el siguiente paso sin adicional purificación).

(v) 1-{[(tert-Butoxicarbonil)amino]metil}-3-(4-cianofenoxi)propil metano-sulfonato

ter-t-Butil 4-(4-cianofenoxi)-2-hidroxibutilcarbamato (ver paso (iv) arriba; 38,1 g, 120 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (10 mol %) se disolvió en piridina (200 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Metanosulfonil cloruro (10,7 mL, 0,136 mol) se agregó entonces gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente antes de que se haya evaporado la piridina. DCM se agregó y la solución se lavó con 2 M HCl y agua antes de secarse y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía sobre sílice, levigando con DCM (5% etil acetato), para dar 27 g del compuesto sub-titulado.

(vi) tert-Butil 2-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-aziridina carboxilato

1-{[(tert-Butoxicarbonil)amino]metil}-3-(4-cianofenoxi)propil metano sulfonato (ver paso (v) arriba; 25,3 g, 0,066 mol) se mezcló con

tetrabutylamonio sulfato de hidrógeno (2,7 g; 7,8 mmol) y DCM (170 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y NaOH (50% (aq)) se agregó lentamente. La mezcla se dejó entonces llegar a temperatura ambiente antes de agregar agua y DCM. La capa orgánica se separó, lavó con agua, secó y entonces se evaporó para dar el compuesto sub-titulado. Obtenido: 19 g (99%). El producto se usó en el siguiente paso sin adicional purificación.

(vii) 3-Bencil-7-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

Butanosulfonil cloruro se agregó gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver Ejemplo 3(iii) arriba; 13 g, 60 mmol), K₂CO₃ (60 mmol) y MeCN (100 mL). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró a través de un tapón de sílice, la cual se levigó entonces con etil acetato para dar 15 g (75%) del compuesto sub-titulado.

(viii) 3-(Butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

3-Bencil-7-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (vii) arriba; 12,7 g, 38 mmol) se disolvió en etanol (150 mL de 95%) y se hidrógeno sobre 5% Pd/C a 1 atmósfera durante la noche. El análisis por TLC mostró que no hubo reacción. El catalizador se retiró por filtración y se agregó nuevo catalizador (5% Pd/C), conjuntamente con H₂O (10 mL) y ácido acético (2 mL). La mezcla se hidrogenó entonces a 1 atmósfera durante la noche. El catalizador se sacó por filtración, 2 N NaOH se agregó y la mezcla se extrajo con tolueno. La evaporación de la solución de tolueno dió 8 g (85%) del compuesto sub-titulado.

(ix) tert-Butil 1-{[7-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]metil}-3-(4-cianofenoxi)propilcarbamato

tert-Butil 2-[2-(4-cianofenoxi)etil]-I-aziridina carboxilato (ver paso (vi) arriba; 1 g, 3.5 mmol) se mezcló con 3-(butilsulfonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (ver paso (viii) arriba; 0,85 g, 3,5 mmol) en isopropanol (25 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La evaporación y purificación del residuo sobre sílice (DCM, 2% MeOH) dió 1,5 g (81%) del compuesto sub-titulado.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,44 (3H, t), 1,91 (9H, s), 2,08 (2H, m), 2,1 (2H, m), 2,2 (2H, m), 2,4 (2H, s (amplio)), 2,6 (2H, m), 2,8 (2H, d), 2,9 (2H, dd), 3,3- 3,6 (6H, m), 4,3 (3H, m), 4,6 (2H, m), 5,7 (1H, s (amplio)), 7,4 (2H, dd), 8,0 (2H, dd).

(x) 4-{3-Amino-4-[7-(butilsulfonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-butoxi}benzonitrilo

tert-Butil 1-[[7-(butilsulfonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]metil]-3(4-cianofenoxi) propilcarbamato (ver paso (ix) arriba; 0,9 g, 1,7 mmol) se disolvió en etil acetato (20 mL). Etil acetato saturado con HCl (g) (50 mL) se agregó a 0°C. La mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en agua para dar una solución que se secó a congelación. Esto dio la sal dihidro cloruro del compuesto titulado.

ES-MS ($\text{M} + \text{H}^+$) = 435 (m/z)

Ejemplo 7

Los compuestos listados arriba se prepararon ya sea de acuerdo con, o en forma análoga a, los métodos aquí descritos, o se prepararon de otra forma de acuerdo con el siguiente procedimiento: El apropiado 3- o 7-bispidine no sustituido (disuelto en CHCl_3) se reaccionó con 2 equivalentes del electrófilo apropiado (disuelto en CH_3CN) en presencia de una base (2,5 equivalentes de K_2CO_3). Las mezclas de la reacción se

calentaron a 50-100°C. Cuando la reacción estuvo lista (como se determinó por análisis de espectro de masa), las sales inorgánicas se sacaron por filtración y la mezcla de la reacción se agregó a un tapón de extracción de fase sólida de intercambio de iones (CBA). El tapón se lavó con CHCl₃ y el producto se levigó finalmente con CHCl₃:MeOH:Et₃N (8:1:1). Los productos se analizaron mediante HPLC y MS. Los compuestos con una pureza menor de 90% se purificaron por HPLC preparativa.

Los espectros de masa de los compuestos, cuando se registraron, están entre paréntesis:

- 4-(3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxiopropoxi)benzonitrilo;
- 4-(3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-(1,2-etilenodioxi)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxiopropoxi)benzonitrilo;
- 4-{3-[7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9,9-bis(propilsulfanil)3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo;
- 3,7-bis(4-nitrofenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano;
- 4-(3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9,9-tetrametileno-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxiopropoxi)benzonitrilo;
- 4-{2-[7-(4-cianofenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil}benzonitrilo;
- N-{4-[(7-{4-[(metilsulfonil)amino]bencil}-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)metil]fenil}metano sulfonamida;
- 4-ciano-N-[2-(7-{2-[(4-cianobenzoil)amino]etil}-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]benzamida;
- 4-(2-{7-[2-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-hidroxietil}benzonitrilo;
- 4-{3-[(3,7-dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-9-il)(metil)amino]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo;

2-[(7-{[6-ciano-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il]metil}-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo;

4-[2-hidroxi-3-(7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propoxi]benzonitrilo;

2-[(7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)metil]-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo;

4-[3-(7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxi-propoxi]benzonitrilo;

4-{2-hidroxi-3-[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-propoxi}benzonitrilo;

4-[[[(2R)-3-{7-[(2R)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-propil)oxil]benzonitrilo;

4-[[[(2S)-3-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-propil)oxi]benzonitrilo;

4-[3-(7-butiril-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxi-propoxi]benzonitrilo;

4-{3-[7-(etilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi}benzonitrilo;

4-[[[(2,5)-3-{7-[(2R)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-propil)oxi]benzonitrilo;

4-{[(2S)-2-hidroxi-3-(7-propionil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propil]oxi}benzonitrilo;

4-{[(2R)-2-hidroxi-3-(7-propionil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propil]oxi}benzonitrilo;

2-{7-[(2,S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-N-etil-2-oxoacetamida;

2-{7-[(2R)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-N-etil-2-oxoacetamida;

tert-butil (1S)-2-(7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1-[(4-ciano-

fenoxi)metil]etilcarbamato;

tert-butil(1S)-2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(etilamino)carbotoil]-3,7-diazabicciclo [3.3.1]non-3-il} metil)etilcarbamato;

7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-N-etil-3,7-diazabicciclo [3.3.1]nonano-3-carbotioamida;

tert-butil(1,5)-1-({7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} carbonil)-2-metilipropilcarbamato;

2-(4-cianofenoxi)-1-{{7-(etilsulfonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} metil} etil tert-butilcarbamato;

4-(((2S)-3-{7-[(2S)-2-amino-3-metilbutanoil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} -2-idroxiipropil)oxi]benzonitrilo;

4-{{{(2S)-2-idroxi-3-(7-{{{(2S)-5-oxo-pirrolidinil} carbonil}-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} propil)oxi} benzonitrilo;

N-(5-ciano-2-{3-[7-(etilsulfonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-idroxiipropoxi} fenil)-M-etilurea;

N-(2-{2-amino-3-[7-(etilsulfonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-propoxi}-5-cianofenil)-il-etilurea;

4-{3-[7-(3,3-dimetilbutanoil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-idroxiipropoxi} benzonitrilo;

N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-oxo-etil)acetamida;

tert-butil (1S)-2-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetilcarbamato;

4-(((2S)-3-{7-[(2S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-idroxiipropil)oxi]benzonitrilo;

2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (m/z = 463);

tert-butil-2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-3,7-diazabicciclo [3.3.1]non-3-il}-2-oxoetilcarbamato (m/z = 344);

- 4-{3-[7-(2-aminoetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi} benzonitrilo ($m/z = 345$);
- N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo [3.3.1]non-3-il}etil)-4-nitro-benzamida ($m/z = 494$);
- 4-amino-N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diaza bicyclo[3.3.1]non-3-il}etil)benzamida ($m/z = 464$);
- N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etil)-4-[(metilsulfonil)amino]benzamida ($m/z = 542$);
- 4-(acetilamino)-N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diaza bicyclo[3.3.1]non-3-il}etil)benzamida ($m/z = 506$);
- 2-[7-(2-{[4-(acetilamino)benzoil]amino}etil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il]-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil acetato ($m/z = 548$);
- 4-(3-{7-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)carbonil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxiopropoxi)benzonitrilo ($m/z = 425$);
- 4-{2-hidroxi-3-[7-(2-isopropil-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3,7-diazabicyclo [3.3.1]non-3-il]propoxi} benzonitrilo ($m/z = 412$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-3,7-diazabicyclo [3.3.1]non-3-il} propoxi]benzonitrilo ($m/z = 411$);
- 4-[3-(7-{[3-(tert-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbonil}-3,7-diazabicyclo [3.3.1]non-3-il)-2-hidroxiopropoxi]benzonitrilo ($m/z = 466$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]-3,7-diaza bicyclo[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo ($m/z = 428$);
- 4-[3-(7-ciano-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxiopropoxi] benzonitrilo ($m/z = 327$);
- 2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il} -2-oxoacetamida ($m/z = 373$);
- N-(3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il} propil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobenzamida ($m/z = 644$);
- 4-{[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]sulfonil} benzonitrilo ($m/z = 404$);

- 4-{2-hidroxi-3-[7-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi} benzonitrilo ($m/z = 446$);
- 4-{2-hidroxi-3-[7-(1-metil-1H-1,2,3,4-tetra-azol-5-il)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi} benzonitrilo ($m/z = 384$);
- 4-{2-hidroxi-3-[7-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi} benzonitrilo ($m/z = 384$);
- N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-propil]-N-ciclopropil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida;
- S-propil {7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} sulfonil carbamotioato ($m/z = 483$);
- 4-(E)-3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-3-oxo-1-propenil) benzonitrilo ($m/z = 457$);
- etil {7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} carbotioilcarbamato;
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)metil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}propoxi) benzonitrilo;
- tert-butil 2-{7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} etilcarbamato ($m/z = 444$);
- tert-butil 3-[(7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} carbotioil)amino]propanoato;
- ter-t-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} etilcarbamato ($m/z = 428$);
- 4-(3-{7-[(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-3-propoxi) benzonitrilo;
- 4-(3-{7-[(E)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-3-propoxi) benzonitrilo ($m/z = 450$);
- 2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-propil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-N-isopropilacetamida $m/z = 401$);
- 4-[(2S)-3-[7-(ciclopropilmetil)-9,9-tetrametilen-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-3-propil]oxi) benzonitrilo ($m/z = 410$);

fenil N-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diaza-biciclo
[3.3.1]nonano-3-carboximidoato (m/z 446);

4-{[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]carbonil}
benzonitrilo (m/z = 420);

4-{3-[7-(3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-
2-hidroxiopropoxi} benzonitrilo (m/z = 384);

N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-(2-hidroxietil)-3,7-
diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida (m/z = 413);

ter-t-butil 3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo
[3.3.1]non-3-il}-1-metil-3-oxopropilcarbamato;

N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-[(5-hidroxi-1,3,3-tri-
metilciclohexil)metil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida
(m/z = 523);

4-[2-hidroxi-3-(7-{2-hidroxi-3-[(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-4-iso-
quinolinil)oxi]propil}-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propoxi]
benzonitrilo;

4-(3-{7-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-
hidroxiopropoxi)benzonitrilo (m/z = 502);

4-{3-[7-(bencilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-
propoxi} benzonitrilo (m/z = 456);

4-{3-[7-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-
hidroxiopropoxi} benzonitrilo (m/z = 422);

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N,N-dimetil-3,7-diazabicyclo
[3.3.1]nonano-3-sulfonamida;

4-{3-[7-(3-aminobutanoil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-
hidroxiopropoxi} benzonitrilo;

4-{3-[7-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-pirimidinil)-3,7-
diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi} benzonitrilo (m/z = 440);

N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-(2-metoxietil)-
3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida (m/z = 427);

- 4-{2-hidroxi-3-[7-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo ($m/z = 398$);
- 4-{2-hidroxi-3-[7-(3,3,3-trifluoropropanoil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo;
- N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-[(1S)-1-(1-naftil)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida ($m/z = 523$);
- N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-isopropil-N-metil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida ($m/z = 425$);
- N'-ciano-7-13-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-(3,4-dimetoxi-fenetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida;
- N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-(3,4-dimetoxi-fenetil)-N-metil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida ($m/z = 547$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[(3-metil-8-quinolinil)sulfonil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo ($m/z = 507$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo ($m/z = 446$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[(trifluorometil)sulfonil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo ($m/z = 434$);
- 4-{2-hidroxi-3-[7-(2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo ($m/z = 372$);
- 4-{3-[7-(2-furoil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo ($m/z = 396$);
- 4-[2-hidroxi-3-(7-{[5-(2-piridinil)-2-tienil]sulfonil})-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi]benzonitrilo ($m/z = 525$);
- N-[4-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} acetil)fenil]metano sulfonamida ($m/z = 513$);
- 4-[2-hidroxi-3-(7-{[2-(4-morfolinil)etil]sulfonil})-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi]benzonitrilo;
- 4-{3-[7-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo;

3,7-bis[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-7-aza-3-azoniabicciclo-[3.3.1]
nonan-3-olato ($m/z = 493$);

4-(3-{7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-
hidroxipropoxi)benzonitrilo ($m/z = 460$);

4-{3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-
hidroxipropoxi}benzonitrilo ($m/z = 466$);

4-[4-(7-butil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)
butil]benzonitrilo ($m/z = 506$);

4-[4-[7-(butil-sulfonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-1-(3,4-dimetoxi-
fenoxi)butil]benzonitrilo ($m/z = 556$);

4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo
[3.3.1]non-3-il]butil}benzonitrilo ($m/z = 534$);

4-[4-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-1-(3,4-
dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo ($m/z = 600$);

4-[4-(7-butil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il)butil]benzonitrilo (m/z
354);

4-{2-[7-(butil-sulfonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}benzonitrilo
($m/z = 404$);

4-{4-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]butil}
benzonitrilo ($m/z = 382$);

4-{4-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]butil}
benzonitrilo ($m/z = 448$);

4-[2-(7-butil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il)etoxi]benzonitrilo ($m/z =$
342);

4-{2-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}
benzonitrilo ($m/z = 370$);

4-{2-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}
benzonitrilo ($m/z = 436$);

O-etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-
nonano-3-carbotioato;

benzonitrilo, 4-[2-hidroxi-3-[7-[(tetrahidro-3-tienil)sulfonil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propoxi]-, S,S-dióxido;

4-({(2S)-2-amino-3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}oxi)benzonitrilo;

4-{2-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi]benzonitrilo ($m/z = 355$);

4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]butil} benzonitrilo ($m/z = 519$);

4-({3-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil} sulfonil) benzonitrilo ($m/z = 417$);

4-ciano-N-{3-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil} benzamida ($m/z = 396$);

4-{3-[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi} benzonitrilo ($m/z = 356$);

4-{2-[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}-benzonitrilo ($m/z = 326$);

4-[4-[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo ($m/z = 490$);

4-({3-[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-anilino)benzonitrilo ($m/z = 339$);

4-{3-[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 438$);

4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil} amino)benzonitrilo ($m/z = 383$);

4-(4-(4-cianofenil)-1-{2-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil}-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo ($m/z = 535$);

4-{3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxipropoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 482$);

4-(2-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi) benzonitrilo ($m/z = 374$);

N-[2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etil]-N'-metilurea (m/z = 460);

4-[(3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}propil)anilino]benzonitrilo (m/z = 387);

4-[4-(4-cianofenil)-1-(2-{7-12-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo (m/z = 539);

4-{3-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi}benzonitrilo (m/z = 410);

4-{2-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}benzonitrilo (m/z = 380);

4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]butil}benzonitrilo (m/z = 544);

4-({3-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)-benzonitrilo (m/z = 393);

4-({3-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propil}-sulfonil)benzonitrilo (m/z = 442);

4-ciano-N-{3-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-propil}benzamida (m/z = 421);

4-{3-[7-(4-fluorobenzil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida (m/z = 492);

4-{2-hidroxi-3-[7-(isopropilsulfonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo;

4-{3-[7-(1-cianoetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi}benzonitrilo;

4-{2-[7-(1-cianoetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}benzonitrilo;

4-[4-[7-(1-cianoetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-1-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo (m/z = 489);

4-{3-[7-(2-cianopropil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi-propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida (m/z = 451);

- 4-({3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-propil} amino)benzonitrilo ($m/z = 449$);
- 4-({3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-propil} sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 498$);
- 4-(4-(4-cianofenil)-1-{2-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil}-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo ($m/z = 601$);
- 4-ciano-N-{3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}benzamida ($m/z = 477$);
- 4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]butil}benzonitrilo ($m/z = 548$);
- 4-(4-(4-cianofenil)-1-{2-oxo-2-[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil}-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo ($m/z = 549$);
- 4-ciano-N-{3-[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}benzamida ($m/z = 425$);
- 4-(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-propoxi)benzonitrilo ($m/z = 478$);
- 4-[(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo ($m/z = 461$);
- 4-(3-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi-propoxi)benzonitrilo ($m/z = 436$);
- 4-(1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}butil)benzonitrilo ($m/z = 570$);
- N-{2-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil}-N-metilurea ($m/z = 526$);
- 4-[1-(2-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo ($m/z = 605$);
- 4-({3-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil} amino)benzonitrilo ($m/z = 368$);

0189

- 4-{2-hidroxi-3-[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 467$);
- N-(2-(4-cianofenoxi)-1-{[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicciclo-[3.3.1]non-3-il]metil}etil)-N'-metilurea ($m/z = 412$);
- 4-({3-[7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propil} sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 388$);
- 4-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}acetil)benzonitrilo;
- N-(2-(4-cianofenoxi)-1-{[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo [3.3.1]non-3-il]metil}etil)-N'-metilurea ($m/z = 456$);
- 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-propil} sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 432$);
- 4-ciano-N-{3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3,7-diazabicciclo [3.3.1]non-3-il]propil} benzamida ($m/z = 411$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} propoxi)benzonitrilo ($m/z = 404$);
- 4-(1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo [3.3.1]non-3-il} butil)benzonitrilo ($m/z = 538$);
- 4-[(3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}propil) sulfonil]benzonitrilo ($m/z = 436$);
- 4-ciano-N-(3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} propil)benzamida ($m/z = 415$);
- 4-(2-hidroxi-3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il} propoxi)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 486$);
- N-{2-[7-(1-cianoetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-I-[(4-cianofenoxi) metil]etil}-N-metilurea;
- 4-ciano-N-{3-[7-(2-cianopropil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]propil} benzamida ($m/z = 380$);
- N-(2-(4-cianofenoxi)-1-{[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicciclo- [3.3.1]non-3-il]metil}etil)-N'-metilurea ($m/z = 522$);

- 4-{3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxi propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 548$);
- 4-{2-[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}benzonitrilo ($m/z = 384$);
- 4-{2-hidroxi-3-[7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 496$);
- N-[2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}metil)etil]-N'-metilurea ($m/z = 496$);
- 4-[(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)sulfonyl]benzonitrilo ($m/z = 510$);
- 4-[4-(4-cianofenil)-1-(2-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo ($m/z = 510$);
- 4-ciano-N-(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)benzamidamida ($m/z = 489$);
- 4-(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi propoxi)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 560$);
- 4-(2-{7-[3-(etilsulfonyl)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)benzonitrilo ($m/z = 406$);
- N-[2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[3-(etilsulfonyl)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}metil)etil]-N'-metilurea ($m/z = 492$);
- 4-[(3-{7-[3-(etilsulfonyl)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo ($m/z = 419$);
- 4-[(3-{7-[3-(etilsulfonyl)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-propil)sulfonyl]benzonitrilo ($m/z = 468$);
- 4-[4-(4-cianofenil)-1-(2-{7-[3-(etilsulfonyl)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo ($m/z = 571$);
- 4-ciano-N-(3-[3-(etilsulfonyl)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)benzamidamida ($m/z = 447$);

4-(3-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi propoxi)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 518$);

0191

4-(2-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il} etoxi)benzonitrilo ($m/z = 440$);

4-[4-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-1-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo ($m/z = 604$);

4-[(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo ($m/z = 453$);

4-[(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-5,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo ($m/z = 502$);

4-(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi propoxi)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 552$);

4-(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxi propoxi)benzonitrilo;

N-(2-(4-cianofenoxi)-1-{[7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]metil}etil)-N'-metilurea ($m/z = 441$);

4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[7-(2-etil-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]butil} benzonitrilo; y

4-({3-[7-(2-etil-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil} amino)benzonitrilo.

Ejemplo 8

Los compuestos titulados de los Ejemplos de arriba se probaron en la Prueba A de arriba y se encontró que exhibían valores D_{10} de por lo menos 6,0.

Ejemplo 9

Los compuestos titulados de los Ejemplos de arriba se probaron en la Prueba B de arriba y se encontró que exhibían valores plC_{50} de por lo menos 5,5.

8192

Abreviaturas

Ac	=	acetil
API	=	ionización a presión atmosférica (en relación con MS)
aq.	=	acuoso
br	=	amplio (en relación con NMR)
Bt	=	benzotriazolo
t-BuOH	=	tert-butanol
CI	=	ionización química (en relación con MS)
mCPBA	=	meta-cloroperoxi ácido benzoico
d	=	doblete (en relación con NMR)
DBU	=	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	=	diclorometano
Dd	=	doblete de dobletes (en relación con NMR)
DMAP	=	4-dimetilaminopiridina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDC	=	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Et	=	etil
EtOAc	=	etil acetato
eq.	=	equivalentes
ES	=	electro atomizado (en relación con MS)
FAB	=	bombardeo rápido de átomos, (en relación con MS)
H	=	hora(s)
HCl	=	ácido clorhídrico
HEPES	=	4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetano ácido sulfónico
HPLC	=	cromatografía líquida de alto desempeño

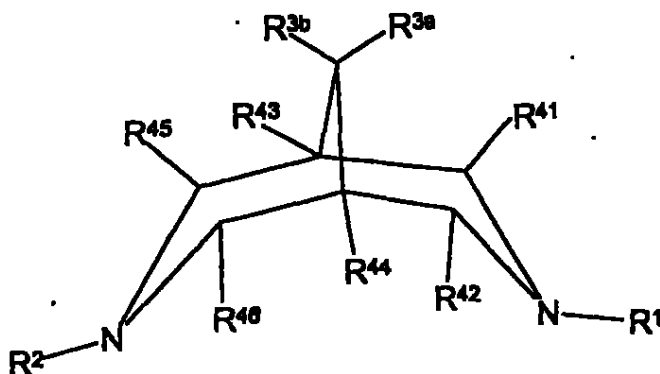
IPA	=	iso-propil alcohol (propan-2-ol)
m	=	múltiple (en relación con NMR)
Me	=	metil
MeCN	=	acetonitrilo
MeOH	=	metanol
min.	=	minuto(s)
m.p.	=	punto de fusión
MS	=	espectroscopia de masa
NADPH	=	nicotinamida adenina di nucleótido fosfato, forma reducida
Oac	=	acetato
Pd/C	=	paladio sobre carbono
q	=	cuarteto (en relación con NMR)
rt	=	temperatura ambiente
S	=	solo (en relación con NMR)
T	=	triplete (en relación con NMR)
TEA	=	triethylamina
THF	=	tetrahidrofuran
tlc	=	cromatografía de capa delgada

Prefijos n-, s-, i-, t- y tert- tienen sus significados usuales: normal, secundario, iso, y terciario.

REIVINDICACIONES

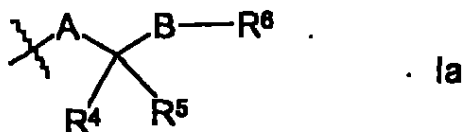
0184

1. Un compuesto de fórmula I,



donde

R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia,



R⁴ representa H, halo, C₁₋₄alquil, -D-OR⁷, -D-N(R⁸)R⁹, o R⁴ conjuntamente con R⁵, representan =O;

R⁵ representa H, C₁₋₄alquil, o R⁵, conjuntamente con R⁴, representa =O;

D representa un enlace directo o C₁₋₄alquileno;

R⁷ representa H, C₁₋₆alquil, -E-aril, -E-Het¹, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10b} o -C(O)N(R^{11a})R^{11b};

R⁸ representa H, C₁₋₆alquil, -E-aril, -E-Het¹, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10b}, -S(O)₂R^{10c}, -[C(O)]_nN(R^{11a})R^{11b} o -C(NH)NH₂;

R⁹ representa H, C₁₋₆alquil, -E-aril, o -C(O)R^{10d};

E representa, en cada ocurrencia cuando se usa aquí, un enlace directo o C₁₋₄alquileno;

R^{10a} a R^{10b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, aril y Het^2), aril, Het^3 , o R^{10a} y R^{10b} representan independientemente H;

R^{11a} y R^{11b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, H, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, aril y Het^4), aril, Het^4 , o R^{11a} y R^{11b} representan conjuntamente C_{3-7} alquileno, cuyo grupo alquileno es opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno; n representa 1 o 2;

A representa -G-, -J-N(R^{12})- (en cuyos dos últimos grupos, J está unido al átomo de nitrógeno de bispidine);

B representa -L-, -L-N(R^{13})-L-, -L-S(O)_p- o -L-O- (en cuyos dos últimos grupos, L está unido al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5);

G representa un enlace directo o C_{1-6} alquileno;

J representa C_{2-6} alquileno;

L representa un enlace directo o C_{1-4} alquileno;

p representa 0, 1 o 2;

R^{12} y R^{13} representan independientemente H o C_{1-4} alquil;

R^6 representa aril, Het^6 (cuyos grupos están ambos opcionalmente sustituidos y/o terminados (como sea apropiado) por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquil (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{14a}), C_{1-6} alcoxi, aril, Het^7 , -N(R^{15a}) R^{15b} , -C(O) R^{15c} , -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e}) R^{15f} , -N(R^{15g})C(O) R^{15h} , -N(R^{15i})C(O)N(R^{15j}) R^{15k} , -N(R^{15m})S(O)₂ R^{14b} y -S(O)₂N(R^{15n}) R^{15p}) o, cuando R^4 y R^5 representan conjuntamente =O, R^6 puede representar C_{1-6} alquil;

q representa 0, 1 o 2;

R^2 representa -CN, Het^8 , -C(O) R^{16} , -C(S)OR¹⁷, -C(S)N(R^{18}) R^{19} , -[C(O)]₂N(R^{20a}) R^{20b} , -[C(O)]₂OR²¹, -S(O)₂ R^{22} , -S(O)₂N(R^{23}) R^{24} ,

$-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$ o C_{1-12} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-C(O)R^{28}$, $-C(O)N(R^{29a})R^{29b}$, $-N(R^{30})R^{31}$, $-OR^{32}$, $-S(O)_2R^{33}$, halo, $-CN$, nitro, aril y Het⁹);

R^{16} representa H, aril, Het¹⁰ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, $-CN$, $-N(R^{34})R^{35}$, aril y Het¹¹);

R^{34} representa, H, C_{1-6} alquil, aril, Het¹², $-C(O)R^{36a}$ o $-C(O)OR^{36b}$;

R^{18} representa H, aril, Het¹³, aril, $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, $-CN$, $-C(O)R^{36a}$ y $-C(O)OR^{36b}$);

R^{22} representa Het¹⁴, aril, o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, $-CN$, Het¹⁵ y aril);

R^{23} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het¹⁶, $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ o $-C(O)SR^{36b}$;

R^{25} representa H o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, $-CN$, C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil y $-OH$), C_{1-6} alcoxi y aril);

R^{27} representa C_{1-6} alquil o aril;

R^{28} representa H, C_{1-6} alquil, aril o Het¹⁷;

R^{29a} y R^{29b} representan independientemente H, C_{1-6} alquil, aril o Het¹⁸;

R^{30} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het¹⁹, $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)^{37b}$ o $-C(O)N(R^{37c})R^{37d}$;

R^{31} representa H, C_{1-6} alquil, aril o Het²⁰;

R^{32} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het²¹, $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)OR^{37b}$ o $-C(O)N(R^{37c})R^{37d}$;

R^{33} representa C_{1-6} alquil, aril o Het^{22} ;

r representa 0, 1 o 2;

R^{36a} y R^{36b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquil, o R^{36a} representa H;

R^{37a} a R^{37d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquil, aril o Het^{23} , o R^{37a} , R^{37c} y R^{37d} representan independientemente H;

Het^1 a Het^{23} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, grupos heterocíclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, C_{1-4} alquil, $-OR^{38a}$, $-SR^{38c}$, $-N(R^{30})R^{38c}$, o R^{3a} y R^{3b} conjuntamente representan C_{3-5} alquileo, $-O-Z-O-$, $-O-Z-S-$ o $-S-Z-S-$;

R^{39} representa H, C_{1-6} alquil o un fragmento estructural de fórmula Ia como se definió arriba;

Z representa C_{2-3} alquileo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-4} alquil,

R^{41} a R^{46} representan independientemente H o C_{1-3} alquil;

R^{14a} a R^{14d} , R^{17} y R^{21} representan independientemente C_{1-6} alquil;

R^{15a} a R^{15p} , R^{19} , R^{20a} , R^{20b} , R^{24} , R^{26} , R^{35} y R^{38a} a R^{38c} representan independientemente H o C_{1-6} alquil;

donde cada aril y grupo Het (Het^1 a Het^{23}), a menos que se especifique de otra forma, está opcionalmente sustituido;

o su derivado farmacéuticamente aceptable, teniendo en cuenta que:

(a) cuando R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde:

R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$;

A representa un enlace directo;

entonces B no representa un enlace directo, $-N(R^{13})-L-$ (donde el grupo $-N(R^{13})-$ está unido al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5), $-N(R^{13})-$, $-S(O)_p-$ o $-O-$;

- (b) cuando R^5 representa H o C_{1-4} alquil; y
A representa $-J-N(R^{12})-$ o $-J-O-$;
entonces B no representa $-N(R^{13})-L-$, $-N(R^{13})-$, $-S(O)_p-$ o $-O-$
- (c) cuando R^4 representa $-D-OR^7$, $-D-N(R^8)R^9$ donde D representa un enlace directo, entonces:
 - (i) A no representa $-J-N(R^{12})-$ o $-J-O-$; y
 - (ii) B no representa $-N(R^{13})-L-$, $-N(R^{13})-$, $-S(O)_p-$ o $-O-$;
- (d) cuando R^{3a} y R^{3b} y ambos representan H;
y R^1 representa bencil no sustituido;
entonces R^2 no representa bencil no sustituido o benzoil
opcionalmente sustituido; y
- (e) el compuesto no es:
 - (i) N^1 -fenil-3-(7-bencil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]non-3-il)propanamida;
 - (ii) 3-bencil-7-[3-(4-ciano fenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano;
 - (iii) 3-bencil-7-[3-(4-ciano fenoxi)-2-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano;
 - (iv) N-{2-(7-bencil-3,7-diaza biciclo [3,3,1]non-3-il)-1-[(4-ciano-fenoxi)metil]etil}metano sulfonamida;
 - (v) 3-bencil-7-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diaza biciclo [3,3,1]nonano; o
 - (vi) 7-bencil]-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano-3-etanol.

2. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 1, donde R^4 representa H, C_{1-2} alquil, $-OR^7$ o $N(H)R^8$, o R^4 , conjuntamente con R^5 , representa =O.

3. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 2, donde R^5 representa H, o R^5 , conjuntamente con R^4 , representa =O.
4. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R^7 representa H, C_{1-4} alquil, fenil opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{10a}$, o $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$.
5. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R^8 representa H, C_{1-4} alquil, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, o $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$.
6. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde R^{10a} y R^{11b} independientemente representan, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo y fenil), opcionalmente sustituido fenil, o R^{10a} representa H.
7. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 4 o la Reivindicación 5, donde R^{11a} y R^{11b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, H o C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo y fenil).
8. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde A representa $-G$ o $-J-N(R^{12})$.
9. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 8, donde G representa un enlace directo o C_{1-4} alquilenos.

10. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde J representa C_{2-4} alquilenos.

11. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde B representa un enlace directo, C_{1-4} alquilenos, $-L-N(H)-$, $-L-S(O)_2-$ o $-L-O-$ (donde en los últimos tres grupos, L está agarrado al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5).

12. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde L representa C_{1-4} alquilenos.

13. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, donde R^4 representa fenil, Het^6 (ambos de cuyos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halo, nitro, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, fenil opcionalmente sustituido, $-N(H)R^{15b}$, $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)N(H)R^{15f}$, $-N(H)C(O)R^{15h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{15k}$, $-N(H)S(O)_2R^{14b}$, $-S(O)_2R^{14c}$ y $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$), o, cuando R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, R^4 puede representar C_{1-5} alquil.

14. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, donde R^2 representa $-CN$, Het^8 , $-C(O)R^{16}$, $-C(S)OR^{17}$, $-C(S)N(H)R^{18}$, $-[C(O)]_2N(H)R^{20b}$, $-[C(O)]_2OR^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$, $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$, o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-C(O)R^{28}$, $-C(O)N(H)R^{29b}$, $-N(R^{30})R^{31}$, $-OR^{32}$, $-S(O)_2R^{33}$, halo, $-CN$, fenil opcionalmente sustituido y Het^9).

15. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{16} representa fenil opcionalmente sustituido, Het^{10} o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente no saturado y/o opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-CN$, $-N(H)R^{34}$ y fenil opcionalmente sustituido).
16. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 15, donde R^{34} representa, H , C_{1-4} alquil, $-C(O)R^{36a}$ o $-C(O)OR^{36b}$.
17. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{18} representa H , $-C(O)OR^{36b}$ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo y $-C(O)OR^{36b}$).
18. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{22} representa Het^{14} , fenil opcionalmente sustituido o C_{1-4} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, Het^{13} y fenil opcionalmente sustituido).
19. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{23} representa H , C_{1-4} alquil, $-C(O)OR^{36b}$ o $-C(O)SR^{36b}$.
20. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{25} representa H o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, $-OH$, C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil y $-OH$), C_{1-4} alcoxi, naftil y fenil opcionalmente sustituido).

21. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{27} representa fenil opcionalmente sustituido.
22. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 14, donde R^{28} representa C_{1-5} alquil, fenil opcionalmente sustituido o Het^{17} .
23. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 o 22 donde representa H, C_{1-4} alquil o fenil opcionalmente sustituido.
24. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 14, 22 y 23, donde R^{30} representa H, fenil opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{37a}$ o $-C(O)OR^{37b}$.
25. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 14, o 22 a 24, donde R^1 representa H, C_{1-2} alquil o fenil opcionalmente sustituido.
26. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 14 o 22 a 25, donde R^1 representa H, C_{1-4} alquil (cuyo grupo alquil está opcionalmente interrumpido por oxígeno), fenil opcionalmente sustituido o Het^{21} .
27. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 14 o 22 a 26, donde R^{33} representa C_{1-6} alquil o fenil opcionalmente sustituido.
28. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 o 22 a 27, donde R^{37a} y R^{37b} representan

independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C₁₋₅alquil, fenil opcionalmente sustituido, o R^{37a} representa H.

29. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, donde R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, C₁₋₂alquil, -SR^{38b}, -N(R³⁹)R^{38c} o R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente C₃₋₄alquilenos o -O-Z-O-.

30. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 29, donde R⁹ representa H, C₁₋₂ alquil o un fragmento estructural de fórmula Ia.

31. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, donde Z representa C₂₋₃alquilenos.

32. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31, donde R⁴¹ a R⁴⁶ representan independientemente H o C₁₋₂alquil.

33. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 13 o en la Reivindicación 14, donde R^{14b} y R^{14c} representan independientemente C₁₋₄alquil.

34. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 13, 14 y 29, donde R^{15b} a R^{15p}, R^{20b}, R²⁴, R²⁶, R^{38b} y R^{38c} representan independientemente H o C₁₋₅alquil.

35. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, donde opcionales sustituyentes en los grupos fenil son uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halo, nitro, C₁₋₂ alquil, C₁₋₂alcoxi, Het¹, -NH₂, -C(O)R^{15c}, -C(O)N(H)R^{15f},

28 205

0204

$-N(H)C(O)R^{15h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{15k}$, $-N(H)S(O)_2R^{14b}$ y $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$.

36. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

37. Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35.

38. Un compuesto como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35, pero sin la provisión (e), para uso como un farmacéutico.

39. Un compuesto como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35, pero sin la provisión (e), para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

40. El uso de un compuesto como se definió en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35, pero sin la provisión (e), como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

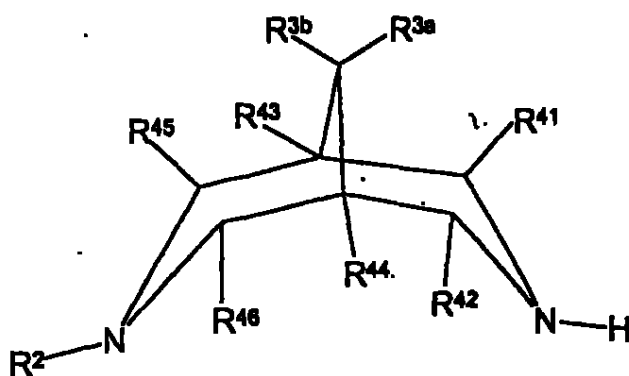
41. El uso como se reivindicó en la Reivindicación 40, donde la arritmia es una arritmia atrial o ventricular.

42. Un método de profilaxis o tratamiento de una arritmia cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se definió en una cualquiera de las

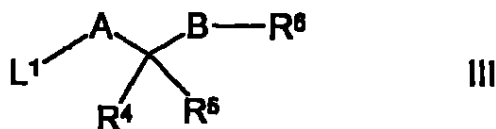
Reivindicaciones 1 a 35, pero sin la provisión (e), a una persona que sufre de, o es susceptible a una condición tal.

43. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se definió en la Reivindicación 1 el cual comprende:

(a) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,

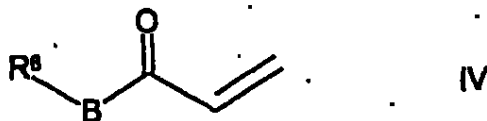


donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,



donde L^1 representa un grupo libre y R^4 , R^5 , R^6 ; A y B son como se definieron en la Reivindicación 1;

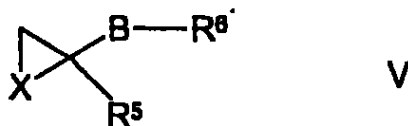
(b) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa C_2 alquileo y R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se definió arriba, con un compuesto de fórmula IV,



donde R^6 y B son como se definieron en la Reivindicación 1;

(c) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$ y R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} (como sea apropiado) representa $-N(H)R^{38c}$, donde R^{38c} es como se definió en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III como se definió arriba;

(d) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento de fórmula Ia donde A representa CH_2 y R^4 representa $-OH$ o $-N(H)R^8$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se definió arriba, con un compuesto de fórmula V,

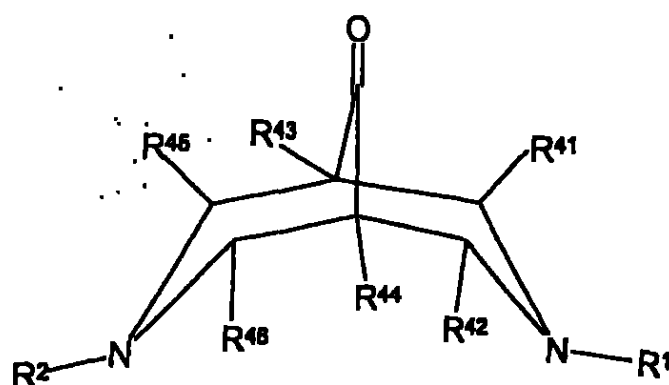


donde X representa O o $N(R^8)$ y R^5 , R^6 , R^8 y B son como se definieron en la Reivindicación 1;

(e) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$ y R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa CH_2 y R^4 representa $-OH$ o $-N(H)R^8$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} (como sea apropiado) representa $-N(H)R^{38c}$, donde R^{38} es como se definió en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V como se definió arriba;

(f) para compuestos de fórmula I donde A representa C_{1-6} alquileo, B representa C_{1-4} alquileo y R^4 y R^5 representan ambos H, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$;

- (g) para compuestos de fórmula I donde R^4 y R^5 representan ambos H y
 (1) A representa un solo enlace o $-J-N(R^{12})$ y B representa C_{1-4} alquileo,
 o
 (2) A representa C_{1-6} alquileo y B representa $N(R^{13})$ o $-N(R^{13})-L$,
 reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 y R^5
 representan conjuntamente $=O$;
 (h) para compuestos de fórmula I donde A representa C_{1-6} alquileo, B
 representa un enlace directo, C_{1-4} alquileo, $-L-N(R^{13})$, $-L-S(O)_p$ o $-L-O$ -
 (en cuyos últimos tres grupos L representa C_{1-4} alquileo), R^4 representa
 OH y R^5 representa H, reducción de un compuesto correspondiente de
 fórmula I donde R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$;
 (i) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos H,
 reducción de un compuesto correspondiente de fórmula VI,

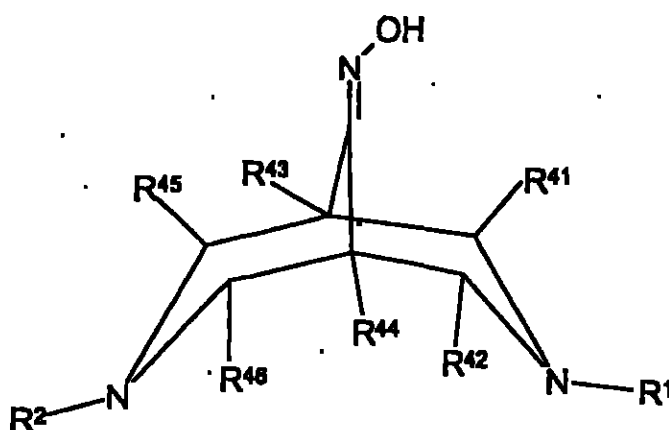


VI

- donde R^1 , R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron en la Reivindicación 1, y
 donde el grupo $C=O$ de puente anterior puede activarse;
 (j) para compuestos de fórmula I donde uno de R^{3a} y R^{3b} representa H, y
 el otro representa $-OH$, reducción de un compuesto correspondiente de
 fórmula VI, como se definió arriba;
 (k) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} y R^{3b} representan ambos
 $-OR^{38a}$ o $-SR^{38b}$, o donde R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente $-O-Z-O-$,

-O-Z-S- o -S-Z-S-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula VI, como se definió arriba, con un compuesto de fórmula HOR^{38a} , HSR^{38b} , HO-Z-OH , HO-Z-SH o HS-Z-SH - (como sea apropiado), donde R^{38a} y R^{38b} y Z son como se definieron en la Reivindicación 1;

(1) para compuestos de fórmula I donde uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-\text{NH}_2$ y el otro representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,



VII

donde R^1 , R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron en Reivindicación 1;

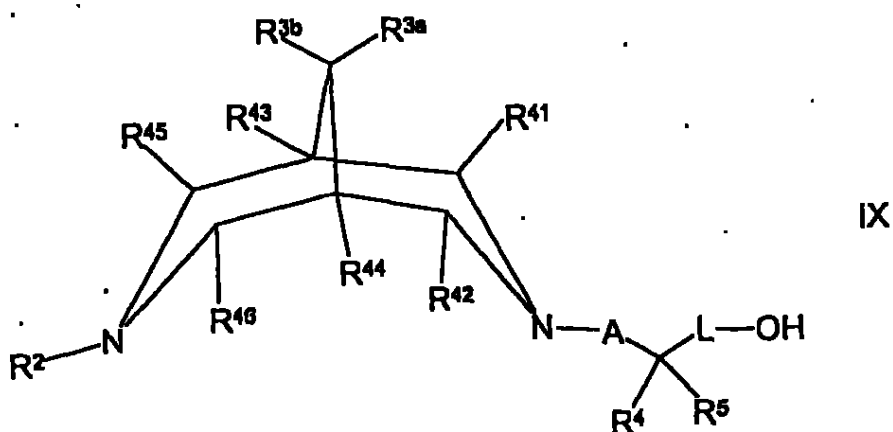
(m) para compuestos de fórmula I donde uno o ambos de R^{3a} y R^{3b} representan $-\text{N}(\text{R}^{39})\text{R}^{38c}$ donde uno o ambos de R^{39} y R^{38c} representan C_{1-6} alquil, alquilación de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^{3a} y/o R^{3b} representan $-\text{N}(\text{R}^{39})\text{R}^{38c}$ (como sea apropiado) donde R^{39} y/o R^{38c} (como sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula VIII,



VIII

donde R^a representa C_{1-6} alquil y L^1 es como se definió arriba;

(n) para compuestos de fórmula I donde R representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde B representa $-\text{L-O}-$, reacción de un compuesto de fórmula IX,

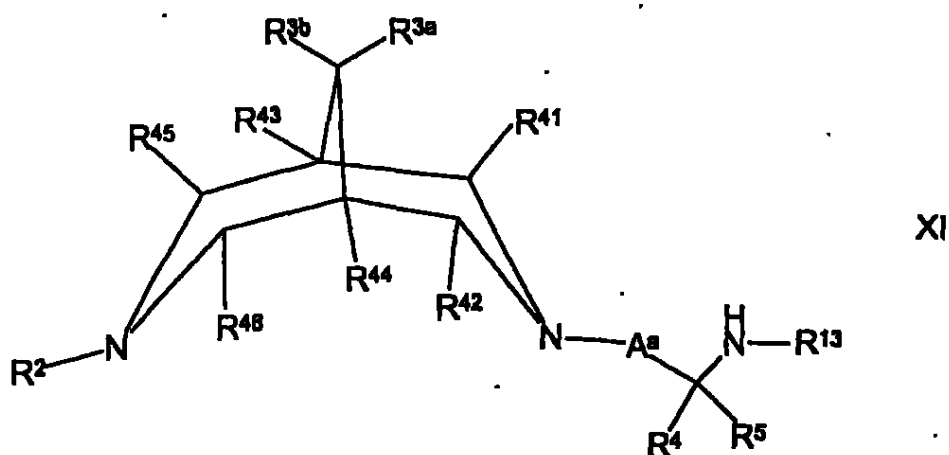


donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^{41} a R^{46} , A y L son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,



donde R^6 es como se definió en la reivindicación 1;

(o) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa C_{1-6} alquileo y B representa $-N(R^{13})-L-$ (donde el grupo $-N(R^{13})-$ está agarrado al átomo de carbono que lleva R^4 y R^5), reacción de un compuesto de fórmula XI,

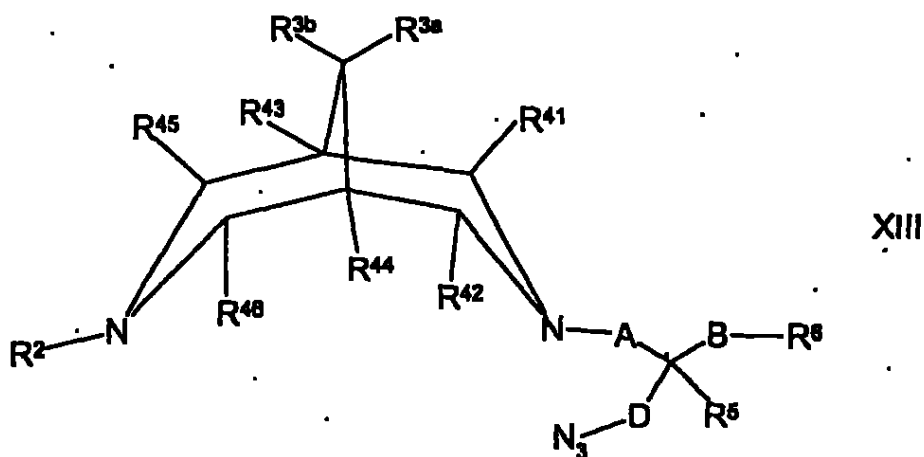


donde A^a representa C₁₋₆alquileo y R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R¹³ y R⁴¹ a R⁴⁶ son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XII,



donde L² representa un grupo libre y R⁶ y L son como se definieron en la Reivindicación 1;

(p) para compuestos de fórmula I donde R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R⁴ representa -D-NH₂, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XIII,



donde R², R^{3a}, R^{3b}, R⁵, R⁶, R⁴¹ a R⁴⁶, A, B y D son como se definieron en la Reivindicación 1;

(q) para compuestos de fórmula I donde R⁴ representa -D-N(R⁹)C(O)NH(R^{11b}), reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R⁴ representa -D-N(R⁹)H con un compuesto de fórmula XIV,



donde R^{11b} es como se definió en la Reivindicación 1;

(r) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-NH_2$ con diamida ácido oxálico;

(s) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-N(R^8)R^9$, donde R^8 y R^9 son como se definieron en la Reivindicación 1, teniendo en cuenta que R^8 no representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I, donde R^4 representa $-D-N(H)R^9$ con un compuesto de fórmula XV,



XV

donde R^{8a} representa R^8 como se definió en la Reivindicación 1 excepto porque no representa H, y L representa un grupo libre;

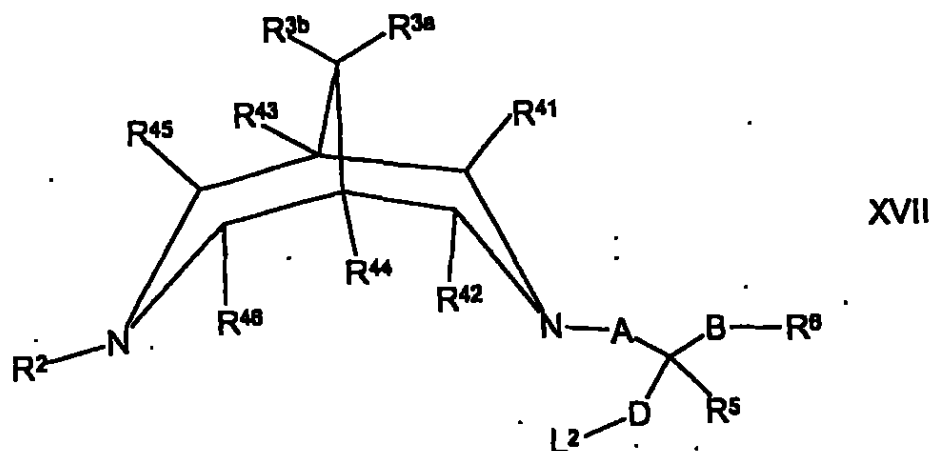
(t) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-OR^7$ donde R^7 representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-OH$ con un compuesto de fórmula XVI,



XVI

donde R^{7a} representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹, donde Het¹ es como se definió en la Reivindicación 1;

(u) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R^4 representa $-D-OR^7$ (donde R^7 representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹), reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII,



donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^5 , R^6 , R^{41} a R^{46} , A, B y D son como se definieron en la Reivindicación 1 y L^2 es como se definió arriba, con un compuesto de fórmula XVI como se definió arriba;

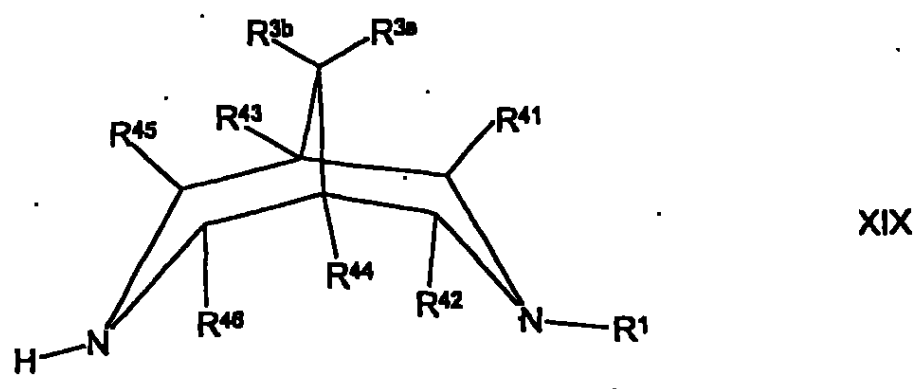
(v) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa $-D-OR^7$, donde R^7 es como se definió en la Reivindicación 1, teniendo en cuenta que no representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-OH$ con un compuesto de fórmula XVIII,



donde R^{7b} representa R^7 como se definió en la Reivindicación 1 excepto porque no representa H, y L^4 representa un grupo libre;

(w) para compuestos de fórmula I donde R^4 representa halo, sustitución de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-OH$, usando un apropiado agente de halogenación;

(x) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XIX,

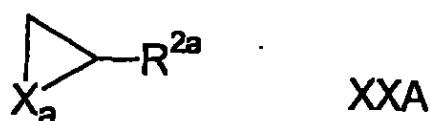


donde R^1 , R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XX,



donde L^5 representa un grupo libre y R^2 es como se definió en la Reivindicación 1;

(y) para compuestos de fórmula I donde R^2 representa C_{1-12} alquil, cuyo grupo alquil está sustituido en el carbono C-2 (en relación con el nitrógeno de bispidine) con OH o $N(H)R^{30}$, y es de otra forma opcionalmente sustituido con uno o más adicionales sustituyentes como se especificó en la Reivindicación 1 para R^2 , reacción de un compuesto de fórmula XIX como se definió arriba con un compuesto de formula XXA



donde X_a representa O o $N(R^{30})$ y R^{2a} representa C_{1-10} alquil, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se especificó en la Reivindicación 1 para R^2 ;

(z) para compuestos de fórmula I donde R^2 representa tetrazol-5-il, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^2 representa -CN con una fuente de ión ázido;

(aa) para compuestos de fórmula I que son derivados de bispidine-nitrógeno N-óxido, oxidación del correspondiente nitrógeno de bispidine de un compuesto correspondiente de fórmula I, en presencia de un agente de oxidación adecuado ;

(ab) para compuestos de fórmula I que son C_{1-4} alquil derivados de sal de amonio cuaternario, donde el grupo alquil está agarrado a un nitrógeno de bispidine, reacción, en el nitrógeno de bispidine, de un compuesto correspondiente de fórmula I con un compuesto de fórmula XXI,



donde R^b representa C_{1-4} alquil y L^2 es como se definió arriba;

108
0214
215

- (ac) conversión de un sustituyente en R^6 a otro;
- (ad) conversión de un grupo R^2 a otro o
- (ae) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I como se definió en la Reivindicación 1.

44. Un compuesto de fórmula II, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivativo protegido.

45. Un compuesto de fórmula VI, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

46. Un compuesto de fórmula VII, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

47. Un compuesto de fórmula IX, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

48. Un compuesto de fórmula XI, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

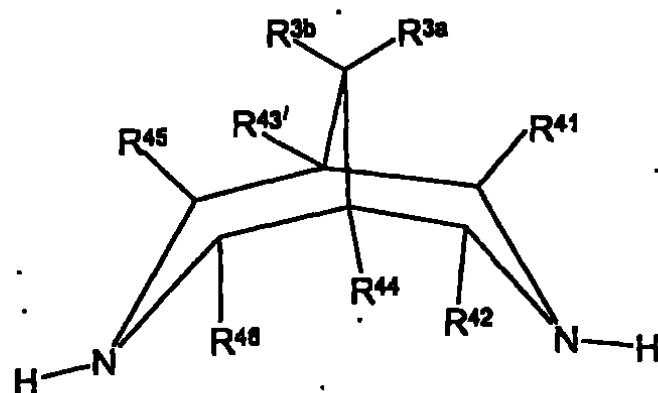
49. Un compuesto de fórmula XIII, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

50. Un compuesto de fórmula XVII, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

51. Un compuesto de fórmula XIX, como se definió en la Reivindicación 43 (con la previsión de que por lo menos uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-N(R^{3c})R^{3c}$, donde R^9 representa un fragmento estructural de

fórmula Ia, como se definió en la Reivindicación 1), o su derivado protegido.

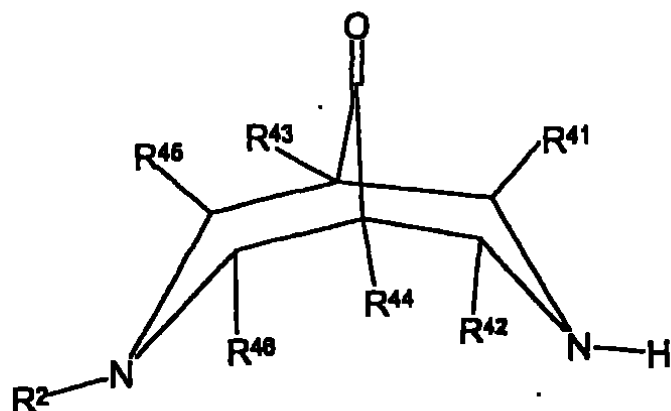
52. Un compuesto de fórmula XXII,



XXII

donde R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} son como se definieron en la Reivindicación 1 (teniendo en cuenta que por lo menos uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$, donde R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia, como se definió en la Reivindicación 1), o su derivado protegido.

53. Un compuesto de fórmula XXIII,



XXIII

donde R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron en la Reivindicación 1, o su derivado protegido.