

AS: 89.901

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Superintendencia y Comercio

Radicación: 03000432 00000003

Fecha (HH): 2003-11-12 17:25:52

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA

Dependencia: DES DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 164

RESPUESTA A OFICIO 08190 DE OCTUBRE 03, 2003

REF: Expediente No. 03 000.432 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/SE01/01544
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, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 03 de Octubre de 2003, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 488 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito anexas los siguientes documentos:

1. Copia de la traducción al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción y reivindicaciones).
2. Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA, junto con su correspondiente traducción al castellano.
3. Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado.
4. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,



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

Bogotá, Noviembre 10, 2003
CHP/MEV/hsr.

X
0217
218

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

2
0218
219

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, 4,556,262, 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-

3
 0219
 220

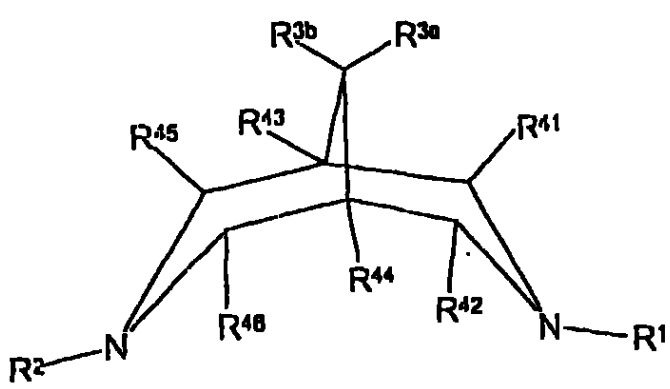
diaza biciclo[3,3,1]nonano dihidroperclorato y ambasilida (3-(4-amino benzoil)-7-bencil-3,7-diaza biciclo[3,3,1]nonano).

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.

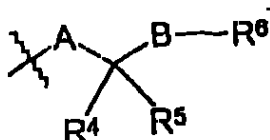
Divulgación de la Invención

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



donde

R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia,



1a

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, Het⁶ (cuyos grupos están ambos opcionalmente sustituidos y/o terminados (como sea apropiado) por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de -OH, halo, nitro, C_{1-6} alquil (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{14a}$), C_{1-6} alcoxi, aril, Het⁷, $-N(R^{15a})R^{15b}$, $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)OR^{15d}$, $-C(O)N(R^{15e})R^{15f}$, $-N(R^{15g})C(O)R^{15h}$, $-N(R^{15i})C(O)N(R^{15j})R^{15k}$, $-N(R^{15m})S(O)_2R^{14b}$ 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 $-CN$, Het⁸, $-C(O)R^{16}$, $-C(S)OR^{17}$, $-C(S)N(R^{18})R^{19}$, $-[C(O)]_2N(R^{20a})R^{20b}$, $-[C(O)]_2OR^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$, $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$ 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 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 $-C(O)OR^{36b}$;

0222
223

R^{18} representa H, aril, Het^{13} , 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 Het^{14} , 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, $-OH$, $-CN$, Het^{15} y aril);

R^{23} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het^{16} , $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ 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 Het^{17} ;

R^{29a} y R^{29b} representan independientemente H, C_{1-6} alquil, aril o Het^{18} ;

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

R^{31} representa H, C_{1-6} alquil, aril o Het^{20} ;

R^{32} representa H, C_{1-6} alquil, aril, Het^{21} , $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)OR^{37b}$ 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;

2
X
0223
224

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

8
X
8224
225

(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.

0225
225

229

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(R^{15a})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

0227
228

incluyen piridil. Los valores de Het⁶ que pueden mencionarse incluyen benzodioxanil, benzomorfolinil, faranil, isoquinoliny, isoxazolil, 2-oxazolidonil, piperazinil, pirazolil, pirrolidinonil y 1,2,3tiadiazolil. 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.

12
0228
229

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, C₁₋₄alquil 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)_rR³³ 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.

13
X
0229
230

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,

14
0230
231

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-alquileo o -J-O-; y

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

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-alquileo 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-alquileo;

entonces B no representa un enlace directo; y

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

15
X
0231
252

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-alkileno; entonces R² no representa:

- (i) C₁₋₆ n-alkil, cuyo grupo alkil 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 C₁₋₆alkil; 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 C₁₋₆alkil; y
- (v) C₃₋₄ n-alkil, cuyo grupo alkil 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 alkil 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: R⁶ 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 CO₂H o NH₂-).

Adicionales compuestos de la invención que pueden además mencionarse incluyen aquellos donde R⁶ 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, C₁₋₆ alquil (terminado opcionalmente por -N(H)C(O)OR^{14a}), C₁₋₆alcoxi, aril, Het⁷, -C(O)R^{15c}, -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(R¹⁵ⁿ)R^{15p}, o, cuando R⁴ y R⁵ representan conjuntamente =O, R⁶ puede representar C₁₋₆alquil.

Compuestos preferidos de la invención también incluyen aquellos donde: R⁴ representa H, C₁₋₂alquil, -OR⁷ o N(H)R⁸, o R⁴, conjuntamente con R⁵, representa =O;

R⁵ representa H, o R⁵, conjuntamente con R⁴, representa = O;

R⁷ representa H, C₁₋₄ alquil, fenil opcionalmente sustituido, -C(O)R^{10a}, o -C(O)N(R^{11a})R^{11b};

R⁸ representa H, C₁₋₄ 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, C₁₋₅alquil (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;

17
0233
234

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} alquileo, -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} alquileo;

J representa C_{2-4} alquileo;

L representa C_{1-4} alquileo;

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^{15a}) 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},

18
235
~~6234~~

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 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^{15} 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_{1-5} alquil, fenil opcionalmente sustituido o Het^{17} ;

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 Het^{21} ;

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_{1-5} 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;

✓ J 236
8235

Z representa C₂₋₃alquileo;

R⁴¹ a R⁴⁶ representan independientemente H o C₁₋₂ alquil;

R^{14b}, R^{14c}, R¹⁷ y R²¹ representan independientemente C₁₋₄alquil;

R^{15b} a R^{15p}, R^{20b}, R²⁴, R²⁶, R^{38b} y R^{38c} representan independientemente H o C₁₋₃alquil;

sustituyentes opcionales en los grupos fenil son uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halo, nitro, C₁₋₂alquil, C₁₋₂alcoxi, Het¹, -NH₂, -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(R¹⁵ⁿ)R^{15p}.

Cuando R^{3a} y/o R^{3b} representa -N(R³⁹)R^{38c} donde R³⁹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia, compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos donde, en ese grupo R³⁹:

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

R⁵ representa H, o R⁵, conjuntamente con R⁴, representa =O;

R⁷ representa H, fenil (cuyo grupo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos metoxi), -C(O)CH₃, o -C(O)N(H)-C₁₋₄alquil;

R⁸ representa H, -C(O)O-C₁₋₄ alquil o -C(O)N(H)CH₃;

A representa C₁₋₃alquileo o -C₂₋₃alquileo-N(H)-;

B representa un enlace directo, -CH₂-, -CH₂-N(H)-, -CH₂-S(O)₂-, -CH₂-O- (en cuyos últimos tres grupos, CH₂ está agarrado al átomo de carbono que lleva R⁴ y R⁵) o -O-;

R⁶ 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)CH₃, -N(H)S(O)₂CH₃ y -S(O)₂N(CH₃)₂-

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

26 M
D 237
-9235

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_{1-3} 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_{1-3} 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 $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$).

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_{1-3} alquil.

21
238
8237

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)_rR³³, 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)_rR^{14c}, -OS(O)₂R^{14d} y -S(O)₂N(R¹⁵ⁿ)R^{15p}) o, cuando R⁴ y R⁵ representan conjuntamente =O, R⁶ puede representar C₁₋₆alquil.

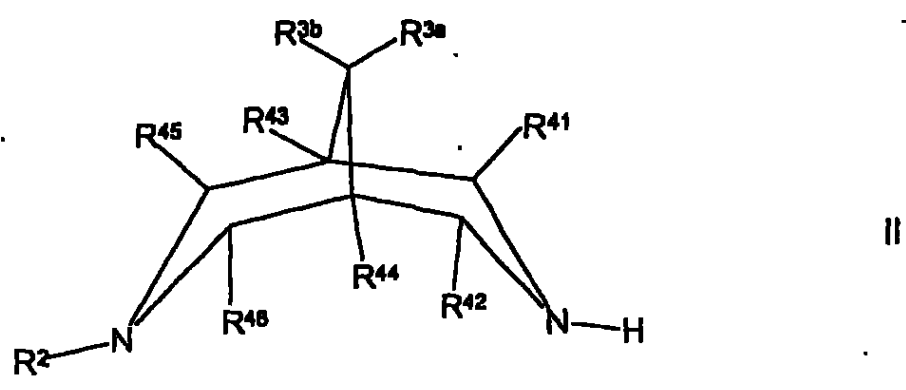
Preferidos compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos aquí divulgados posteriormente.

Preparación

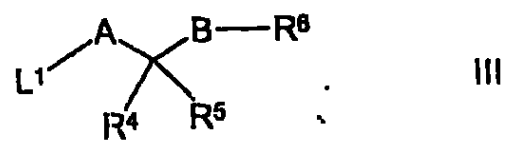
22
239
0208

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 R², R^{3a}, R^{3b} y R⁴¹ a R⁴⁶ son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula III,

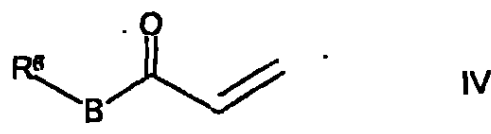


donde L¹ representa un grupo libre (por ejemplo, mesilato, tosilato o halo) y R⁴, R⁵, R⁶, A y B son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre -10°C y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o K₂CO₃) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo o DMSO);

(b) para compuestos de fórmula I donde R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa C₂alquileo y R⁴ y R⁵ conjuntamente representan =O, reacción de un correspondiente

240
 0239

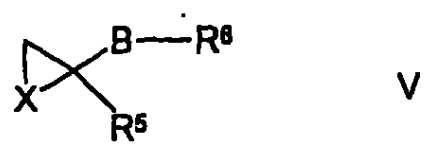
compuesto de fórmula II, como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula IV,



donde R⁶ y B son como se definieron anteriormente, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, etanol);

(c) para compuestos de fórmula I donde R^{3a} o R^{3b} representa -N(R³⁹)R^{38c}, y R³⁹ 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 R¹ representa un fragmento de fórmula Ia donde A representa CH₂ y R⁴ representa -OH o -N(H)R⁸, 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(R⁸) y R⁵, R⁶, R⁸ y B son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a elevada temperatura (por ejemplo, 60°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);

24
241
0240

(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

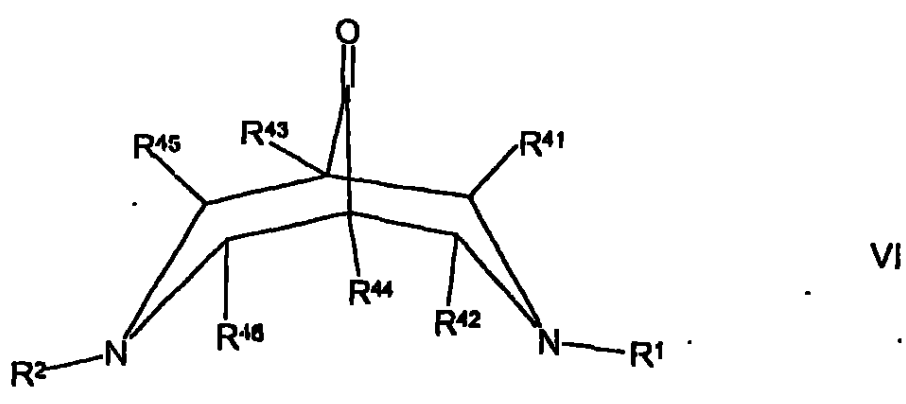
(2) A representa C_{1-6} alquileo y B representa $N(R^{13})$ o $-N(R^{13})-L-$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R^4 y R^5 representan conjuntamente $=O$, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo $LiAlH_4$) y un apropiado solvente (por ejemplo THF);

(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 $-L-$

1241
25
242
L

O- (donde en los últimos tres grupos L representa C₁₋₄alquilenos), R⁴ representa OH y R⁵ representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula I donde R⁴ y R⁵ representan conjuntamente =O, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo NaBH₄) 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,

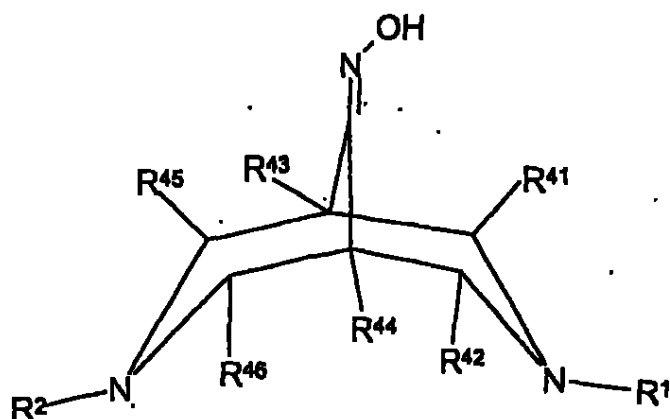


donde R¹, R² y R⁴¹ a R⁴⁶ son como se definieron aquí anteriormente, y donde el grupo superior de puente C=O puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo borohidrido de sodio, ciano borohidrido de sodio) y un apropiado 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°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 $-NH_2$ y el otro representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,



VII

0243
27
244

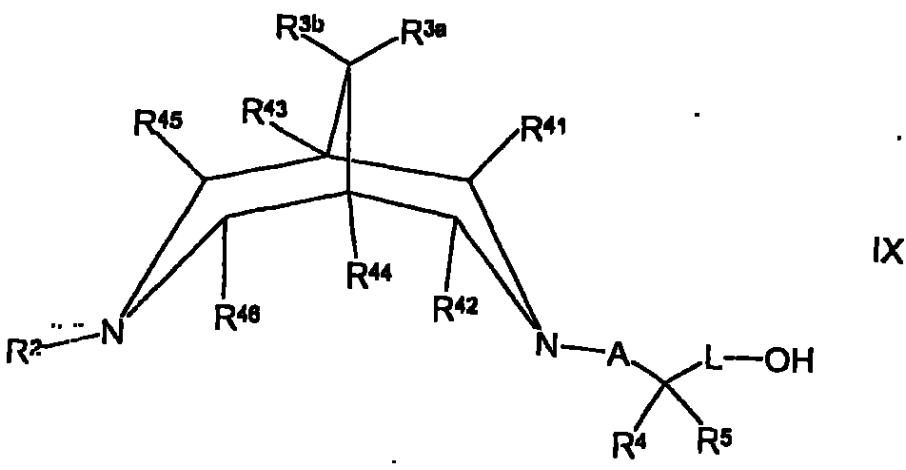
donde R^1 , R^2 y R^{41} a R^{46} son como se definieron aquí anteriormente, en presencia de un adecuado agente de reducción (por ejemplo $LiAlR_4$), por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte;

(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^{3c} (como sea apropiado) representa H, usando un compuesto de fórmula VIII,



donde R^a representa C_{1-6} alquil y $L1$ 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,



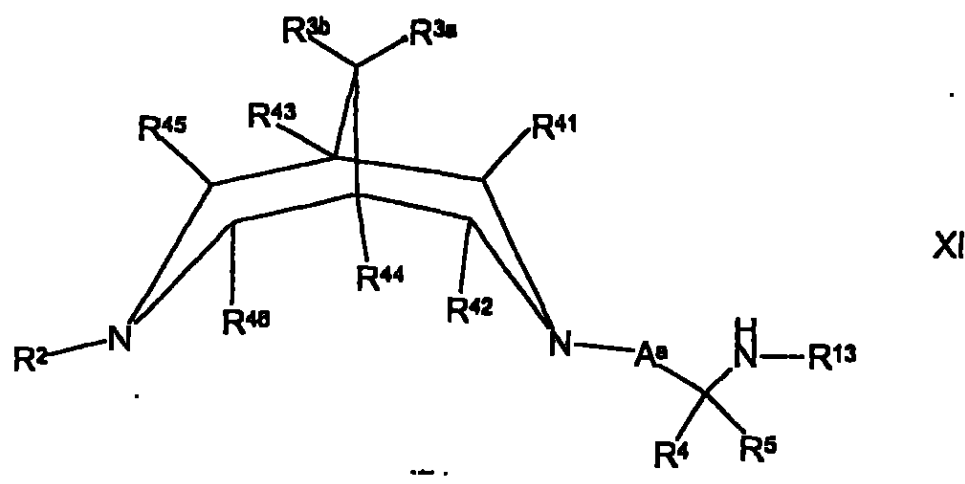
0244
28 245
X

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 I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa C_{1-6} alquilenos 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^8 representa C_{1-6} alquilenos 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,

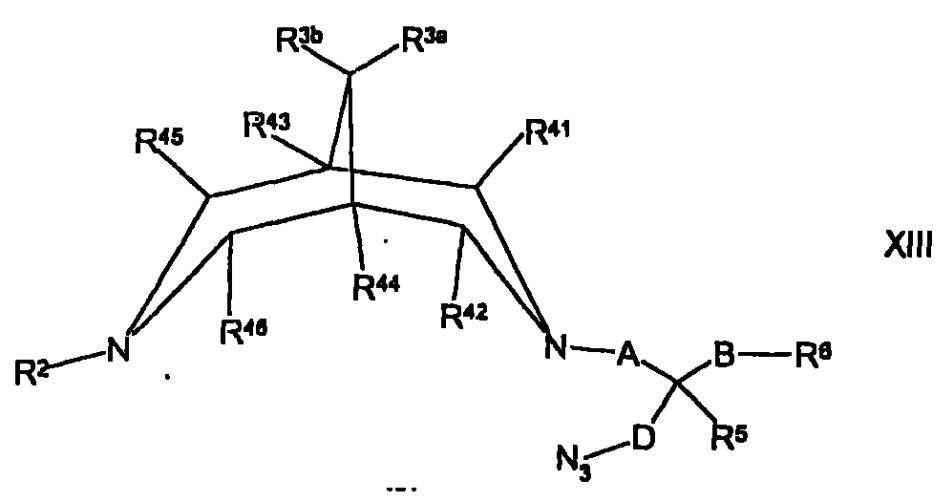


donde L^2 representa un grupo libre tal como halo, alcano sulfonato, perfluoroalcano sulfonato o arene sulfonato, y R^6 y L son como se

0245
246
ZH

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 R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R⁴ representa -D-NH₂, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XIII,



donde R², R^{3a}, R^{3b}, R⁵, R⁶, R⁴¹ a R⁴⁶, 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 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 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 $-E-Het^1$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^4 representa $-D-OH$ con un compuesto de fórmula XVI,



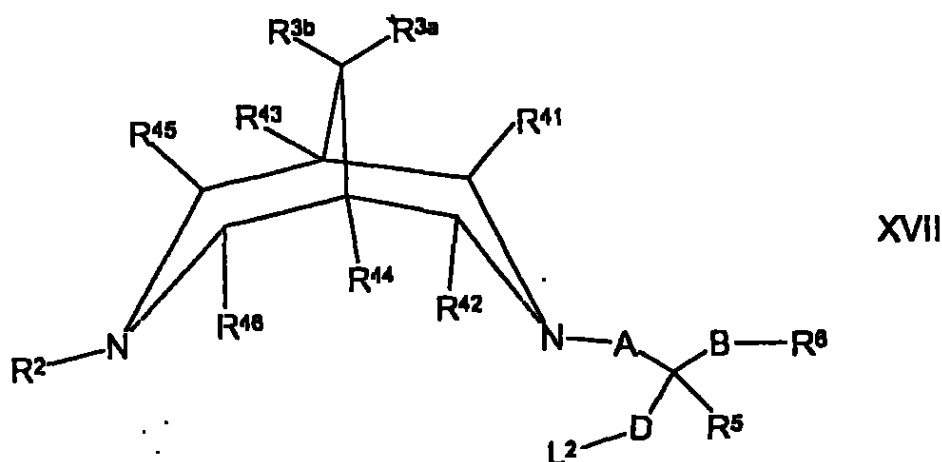
XVI

donde R^{7a} representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E-Het^1$, donde Het^1 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

0247
31
248

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));

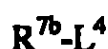
(u) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R^4 representa $-D-OR^7$ (donde R^7 representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹), reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII,



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,

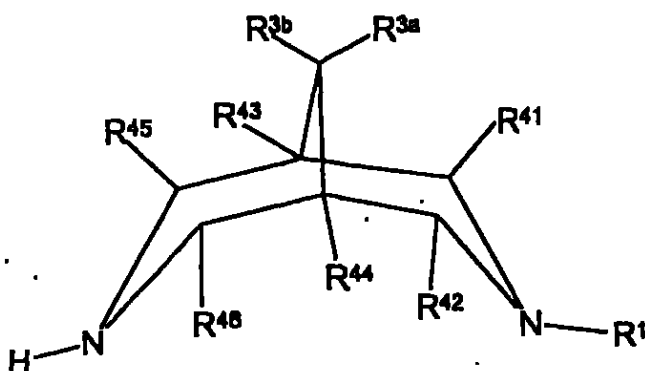


XVIII

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,



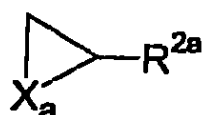
XIX

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°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 $\text{N(H)}R^{30}$, 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 $\text{N(R}^{30})$ 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 $-\text{CN}$ con una fuente adecuada del ión ázido (por ejemplo ázido de sodio), por ejemplo a elevada temperatura (por ejemplo 100°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,



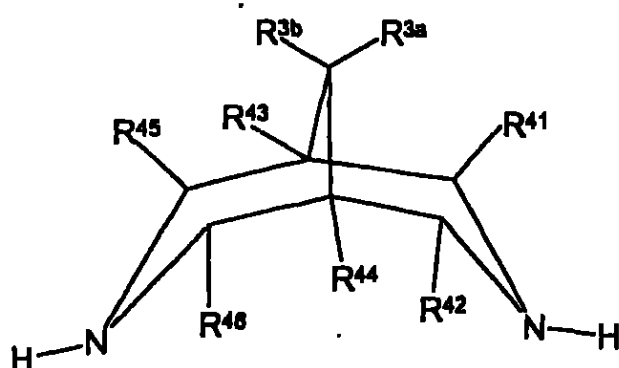
XXI

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.

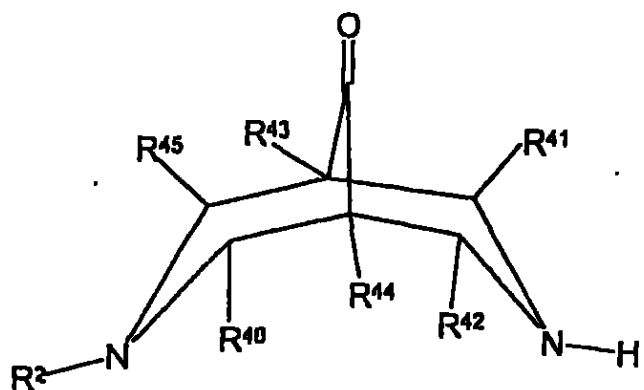
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXII,



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 adecuado 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,



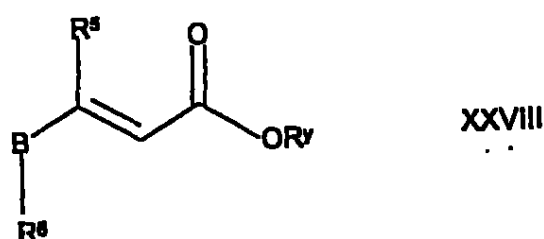
donde R^6 , R^{13} y L son como se definieron aquí anteriormente, a un compuesto de fórmula XXVII,



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

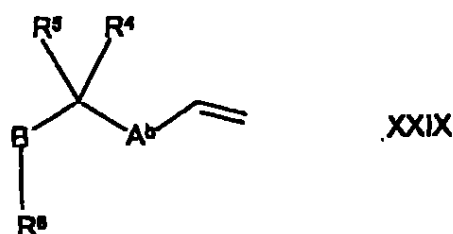
en ambos casos, bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en el arte.

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 $25^{\circ}C$) 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,

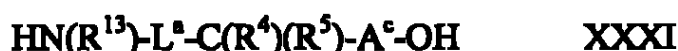


donde A^b representa un enlace directo o C_{1-4} alquileo, y R^4 , R^5 , R^6 y B son como se definieron aquí anteriormente, con un adecuado borano o complejo borano-base de Lewis (por ejemplo borano-dimetil sulfito) en presencia de un apropiado solvente (por ejemplo dietil éter, THF, o una de sus mezclas), 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,



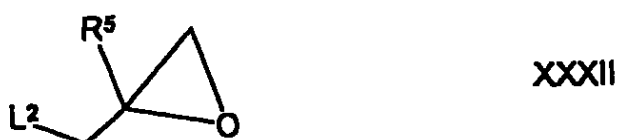
donde L^a representa C_{1-4} alquileo, A^c representa C_{2-6} alquileo, y R^4 , R^5 y R^{13} son como se definieron aquí anteriormente, por ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de un solvente adecuado y/o una base apropiada, seguido por conversión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

39 ~~0285~~
 256

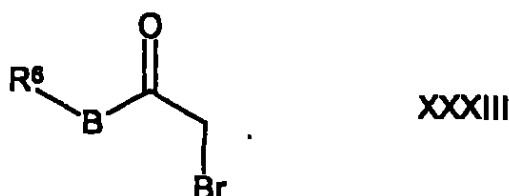
Compuestos de fórmula V pueden prepararse de acuerdo con técnicas que son conocidas por aquellos expertos en el arte. Por ejemplo, compuestos de fórmula V donde:

(1) B representa $-\text{CH}_2\text{O}-$ 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 R^5 y L^2 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 K_2CO_3 o NaOH) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo o tolueno/agua), o como se describe de otra forma en el arte previo;

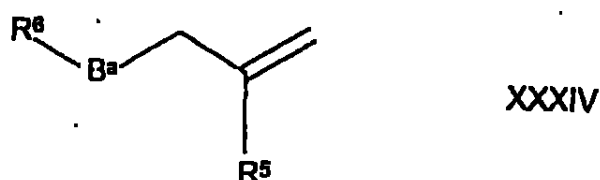
(2) R^5 representa H y X representa O puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXIII,



donde R^6 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 NaBH_4) 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

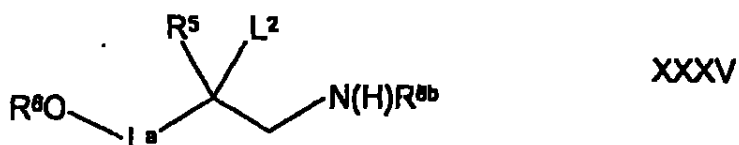
presencia de una base adecuada (por ejemplo K_2CO_3) y un apropiado solvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo);

(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 $N(R^b)$ (donde R^b representa $-C(O)OR^{10b}$ o $-S(O)_2R^{10c}$) puede prepararse por ciclización de un compuesto de fórmula XXXV,



donde R^{bb} 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,

41-0257
258

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°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

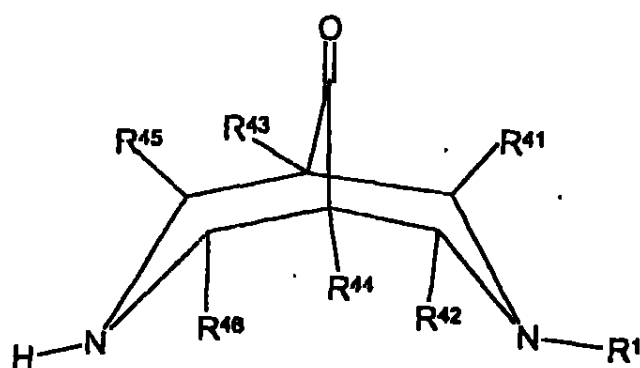
42
259

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

Compuestos de fórmula XIX donde A representa C_2 alquileo y R^4 y R^5 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 CH_2 y R^4 representa $-OH$ o $-N(H)R^8$ 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

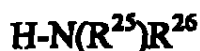


260

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,

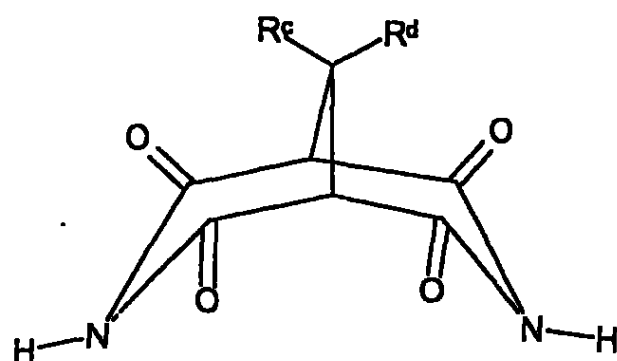


XXXVIII

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 XXI1 donde R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente C_{3-5} alquilenos, $-O-Z-O-$, $-O-Z-S-$ o $-S-Z-S-$ y R^{41} a R^{46} representan todos H, puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXIX,

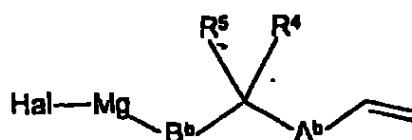
0260
44
261



XXXIX

donde R^e 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.

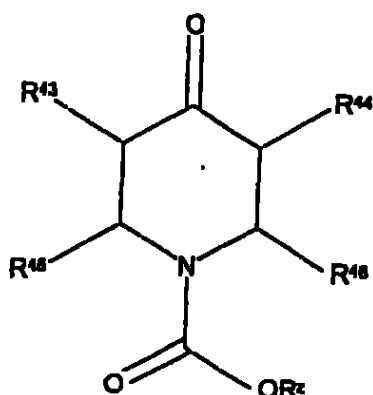
Compuestos de fórmula XXIX donde B representa C_{1-4} alquileo pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XL,



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,



XLII

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,



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 C₁₋₆ácido carboxílico, especialmente ácido acético).

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.

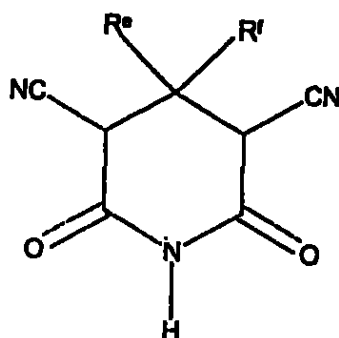
La persona experta también apreciará que este proceso puede usarse también para preparar compuestos de fórmula I donde R⁴³ y R⁴⁶ son H, y R⁴¹ y/o R⁴² son diferentes a H, por ejemplo por:

- (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)OR^z;
- (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

ejemplo, compuestos de fórmula XXXIX donde R^e 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 $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$ 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

0264
48
245

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

2287
51
268

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_{1-4} 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 Het^9 ; donde R^{30} y R^{31} representan independientemente H, C_{1-6} alquil o C_{3-5} cicloalquil); y
 Het^9 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.

54
281

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 cardiacas, o en indicaciones relacionadas con enfermedades cardiacas, donde se cree que las arritmias juegan un papel importante, incluyendo enfermedad isquémica del corazón, ataque súbito del corazón, infarto del miocardio, falla cardiaca, cirugía cardiaca y eventos trombo embólicos.

En el tratamiento de arritmias, se ha encontrado que los compuestos de la invención retrasan selectivamente la re-polarización cardiaca, 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

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

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 droga). 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

D
274

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,

58 245
1/2

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 homeo-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 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), estreptomycin (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.

8275
62 277
6

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

61 ~~0276~~
278

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 μ M 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.

8277
62
226

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 bicyclo [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 bicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxiopropoxi]benzonitrilo HCl-saturado EtOAc (600 mL) se agregó a una solución de tert-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo[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-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato

4-[3-(3,7-Diazabicyclo[3,3,1]non-3-il)-2-hidroxiopropoxi]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.

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.

J
282

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

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.

^{13}C NMR (CDCl_3): 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 Na_2CO_3 (aq). La mezcla se extrajo con éter. La capa de éter se separó y secó (MgSO_4), 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), NaN_3 (2,92 g, 45 mmol), NH_4Cl (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.

6
283

(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

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

0283
68- 285
A

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.

^{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, 70,61 103,9, 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-(butil sulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]butoxi} benzonitrilo

(i) 4-(3-Buteniloxi)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-Oxirani)etoxi]benzonitrilo

4-(3-Buteniloxi)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.

60
286

(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-(butil sulfonil)-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-(Butil sulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

3-Bencil-7-(butil sulfonil)-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-(butil sulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]metil)-3-(4-cianofenoxi)propil carbamato

0286
288

tert-Butil 2-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-aziridina carboxilato (ver paso (vi) arriba; 1 g, 3.5 mmol) se mezcló con 3-(butilsulfonil)-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.

^1H 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-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-butoxi}benzonitrilo

tert-Butil 1-{[7-(butilsulfonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]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 CHCl_3 y el producto se levigó finalmente con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (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-hidroxipropil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-(1,2-etilenodioxi)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;

4-{3-[7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9,9-bis(propilsulfanil)3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxipropoxi}benzonitrilo;

3,7-bis(4-nitrofenetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano;

4-(3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9,9-tetrametileno-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropoxi)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-hidroxipropoxi}benzonitrilo;

0288
290

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-

74


291

fenoxi)metil]etilcarbamato;

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

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

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

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-idroxipropil)oxi]benzonitrilo;

4-{{{(2S)-2-idroxi-3-(7-{{{(2S)-5-oxo-pirrolidinil}carbonil)-3,7-diaza-bicciclo[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-idroxipropoxi}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-idroxipropoxi}benzonitrilo;

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

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

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

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

292

- 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 ($m/z = 404$);

26
293
7

- 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-hidroxiampil]-N-cicloampil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida;
- S-propil{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiampil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}sulfonil carbamotioato ($m/z = 483$);
- 4-(E)-3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiampil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-3-oxo-1-propenil)benzonitrilo ($m/z = 457$);
- etil {7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiampil]-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)ampil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato ($m/z = 444$);
- tert-butil 3-[(7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiampil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}carbotioil)amino]propanoato;
- ter-t-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)ampil]-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-hidroxiampoxi)benzonitrilo;
- 4-(3-{7-[(E)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxiampoxi)benzonitrilo ($m/z = 450$);
- 2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiampil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}-N-isopropilacetamida $m/z = 401$);
- 4-[(2S)-3-[7-(cicloampilmetil)-9,9-tetrametilen-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiampil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 410$);

27

 294

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-diazabicciclo[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-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-
 2-hidroxiopropoxi} benzonitrilo (m/z = 384);

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

ter-t-butil 3-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicciclo
 [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-diazabicciclo[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-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il)propoxi]
 benzonitrilo;

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

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

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

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

4-{3-[7-(3-aminobutanoil)-3,7-diazabicciclo[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-
 diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi} benzonitrilo (m/z = 440);

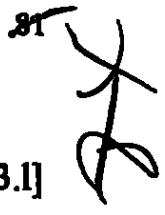
N'-ciano-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-N-(2-metoxietyl)-
 3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano-3-carboximidamida (m/z = 427);

- 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-hidroxiopropil]-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-
 hidroxiopropoxi)benzonitrilo ($m/z = 460$);
 4-{3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-2-
 hidroxiopropoxi}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-hidroxiopropil]-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-
 nonano-3-carbotioato;

0295
80
297

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-hidroxi-propoxi}-N,N-dimetilbenzenosulfonamida ($m/z = 482$);
4-(2-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi) benzonitrilo ($m/z = 374$);

81

 298

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 ($m/z = 451$);

299

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-hidroxipropoxi)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-hidroxipropoxi)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 ($m/z = 368$);

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-hidroxipropil]-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]-1-[(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 ($m/z = 522$);

301

- 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)sulfonil]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)benzamida ($m/z = 489$);
- 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-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}benzonitrilo ($m/z = 406$);
- N-[2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}metil)etil]-N'-metilurea ($m/z = 492$);
- 4-[(3-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo ($m/z = 419$);
- 4-[(3-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-propil)sulfonil]benzonitrilo ($m/z = 468$);
- 4-[4-(4-cianofenil)-1-(2-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo ($m/z = 571$);
- 4-ciano-N-(3-[7-[3-(etilsulfonil)propil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil)benzamida ($m/z = 447$);

~~0000~~
85
302

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

27

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.

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

87
304

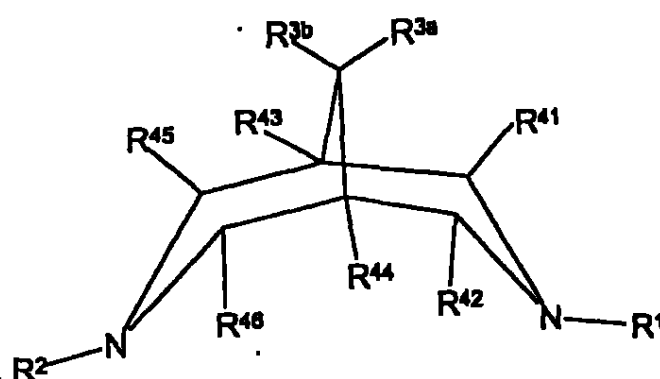
IPA	=	iso-propil alcohol (propan-2-ol)
m	=	múltiple (en relación con NMR)
Me	=	metil
MeCN	=	acetonitrilo
MeOH	=	metanol
min.	=	minuto(s)
m.p.	=	punto de fusión
MS	=	espectroscopia de masa
NADPH	=	nicotinamida adenina di nucleótido fosfato, forma reducida
Oac	=	acetato
Pd/C	=	paladio sobre carbono
q	=	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.

0203
305

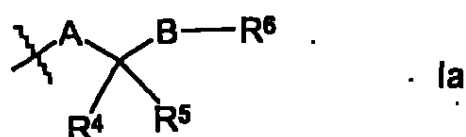
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



donde

R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia,



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 , representan $=O$;

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;

89- 0304
306

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 , $-N(R^{15a})R^{15b}$, $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)OR^{15d}$, $-C(O)N(R^{15e})R^{15f}$, $-N(R^{15g})C(O)R^{15h}$, $-N(R^{15i})C(O)N(R^{15j})R^{15k}$, $-N(R^{15m})S(O)_2R^{14b}$ 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 , $-C(O)R^{16}$, $-C(S)OR^{17}$, $-C(S)N(R^{18})R^{19}$, $-[C(O)]_2N(R^{20a})R^{20b}$, $-[C(O)]_2OR^{21}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{23})R^{24}$,

90
301

$-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$ 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, Het^{13} , 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 Het^{14} , 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, $-OH$, $-CN$, Het^{15} y aril);

R^{23} representa H , C_{1-6} alquil, aril, Het^{16} , $-C(O)R^{36a}$, $-C(O)OR^{36b}$ 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 Het^{17} ;

R^{29a} y R^{29b} representan independientemente H , C_{1-6} alquil, aril o Het^{18} ;

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

R^{31} representa H , C_{1-6} alquil, aril o Het^{20} ;

R^{32} representa H , C_{1-6} alquil, aril, Het^{21} , $-C(O)R^{37a}$, $-C(O)OR^{37b}$ o $-C(O)N(R^{37c})R^{37d}$;

0306
31
308

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 =0.

310

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.

4
311

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

11. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde B representa un enlace directo, C_{1-4} alquileo, $-L-N(H)-$, $-L-S(O)_2-$ 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} alquileo.

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).

95 0310
312

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).

0311
96
313

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 Het¹⁷.

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 Het²¹.

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

0212
97
314

independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-5} alquil, 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, C_{1-2} alquil, $-SR^{38b}$, $-N(R^{39})R^{38c}$ o R^{3a} y R^{3b} representan conjuntamente C_{3-4} alquilenos o $-O-Z-O-$.

30. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 29, donde R^9 representa H, C_{1-2} 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 C_{2-3} alquilenos.

32. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31, donde R^{41} a R^{46} representan independientemente H o C_{1-2} alquil.

33. Un compuesto como se reivindicó en la Reivindicación 13 o en la Reivindicación 14, donde R^{14b} y R^{14c} representan independientemente C_{1-4} alquil.

34. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las Reivindicaciones 13, 14 y 29, donde R^{15b} a R^{15p} , R^{20b} , R^{24} , R^{26} , R^{38b} y R^{38c} representan independientemente H o C_{1-5} alquil.

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, 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 $-S(O)_2N(R^{15n})R^{15p}$.

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.

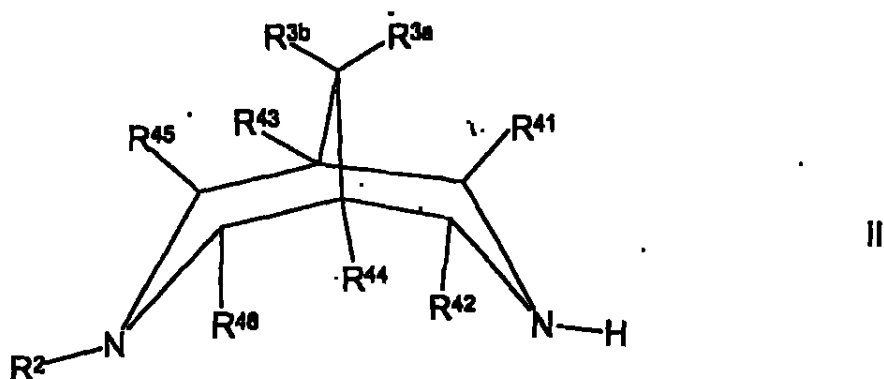
41. El uso como se reivindicó en la Reivindicación 40, donde la arritmia es una arritmia atrial o ventricular.

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

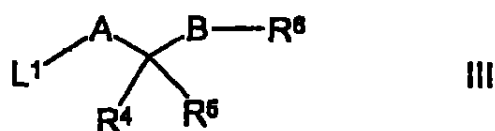
Reivindicaciones 1 a 35, pero sin la provisión (e), a una persona que sufre de, o es susceptible a una condición tal.

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,

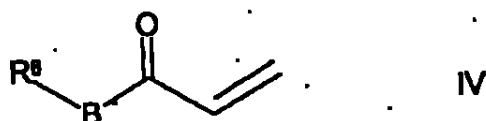


donde R², R^{3a}, R^{3b} y R⁴¹ a R⁴⁶ son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,



donde L¹ representa un grupo libre y R⁴, R⁵, R⁶, A y B son como se definieron en la Reivindicación 1;

(b) para compuestos de fórmula I donde R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde A representa C₂alquileo y R⁴ y R⁵ representan conjuntamente =O, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se definió arriba, con un compuesto de fórmula IV,

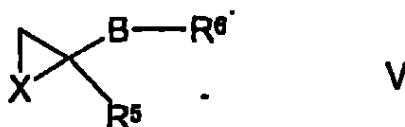




donde R^6 y B son como se definieron en la Reivindicación 1;

(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,



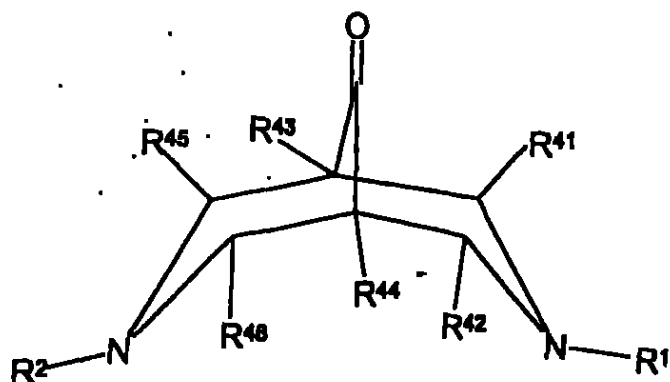
donde X representa O o $N(R^8)$ y R^5 , R^6 , R^8 y B son como se definieron en la Reivindicación 1;

(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 $=O$;

0316
101
318

- (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,

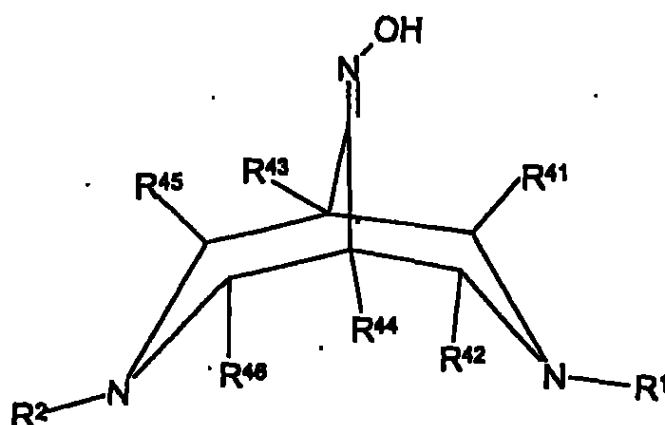


VI

- 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;

(l) 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;

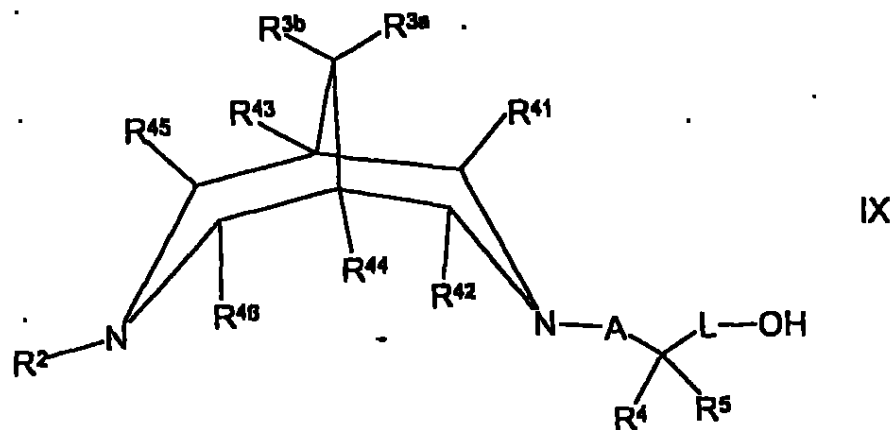
(m) para compuestos de fórmula I donde uno o ambos de R^{3a} y R^{3b} representan $-\text{N}(\text{R}^{39})\text{R}^{38c}$ donde uno o ambos de R^{39} y R^{38c} representan C_{1-6} alquil, alquilación de un compuesto correspondiente de fórmula I donde R^{3a} y/o R^{3b} representan $-\text{N}(\text{R}^{39})\text{R}^{38c}$ (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 -L-O-, reacción de un compuesto de fórmula IX,

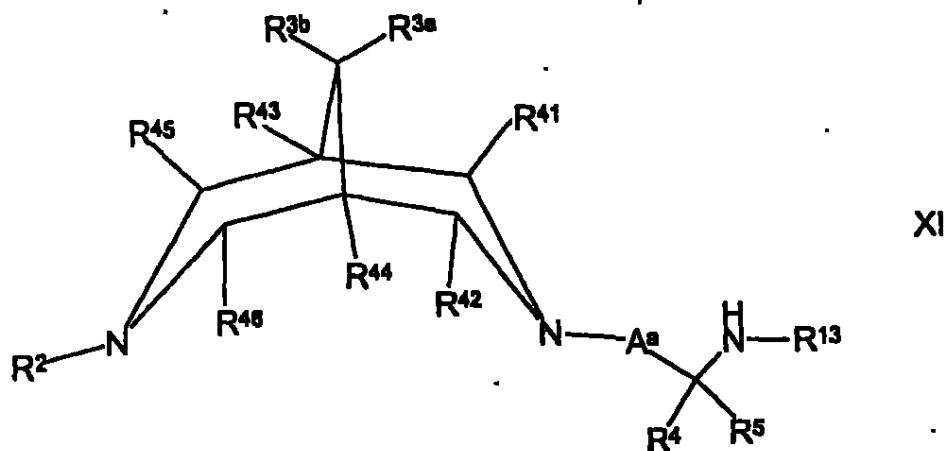


donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^{41} a R^{46} , A y L son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,



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,

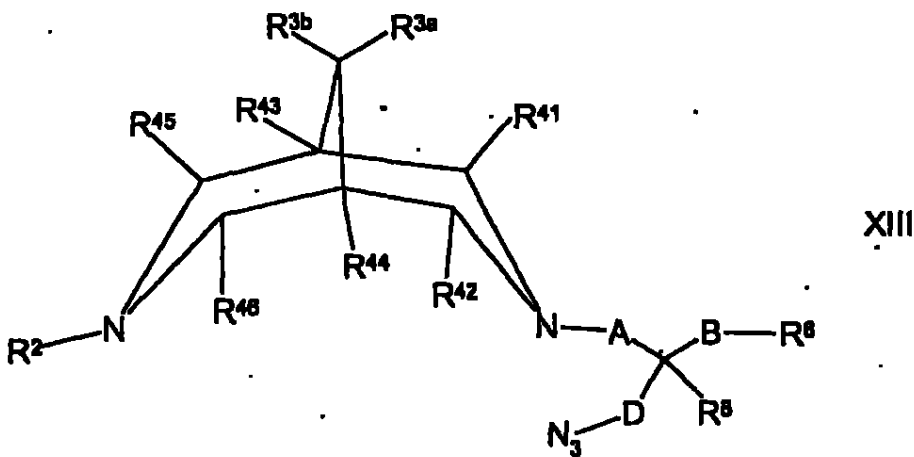


donde A^a representa C₁₋₆alquileo y R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R¹³ y R⁴¹ a R⁴⁶ son como se definieron en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XII,



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;

0320
105
322

(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,



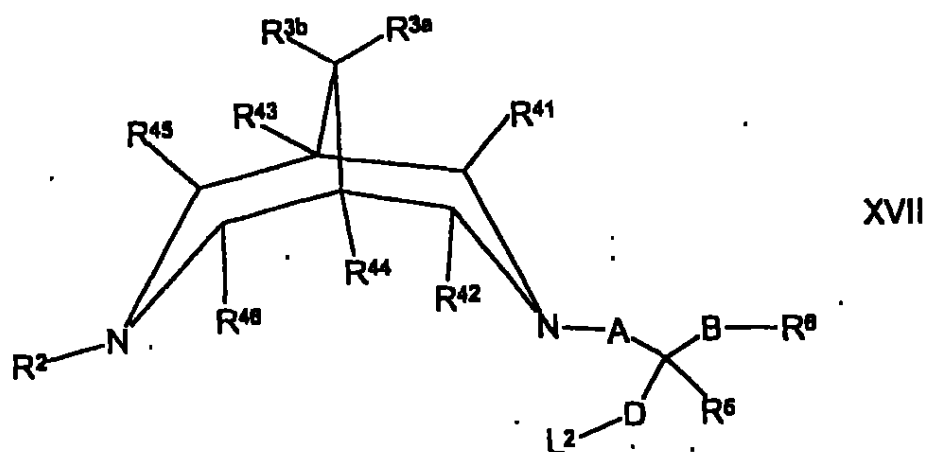
donde R^{8a} representa R^8 como se definió en la Reivindicación 1 excepto porque no representa H, y L representa un grupo libre;

(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,



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

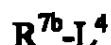
(u) para compuestos de fórmula I donde R^1 representa un fragmento estructural de fórmula Ia donde R^4 representa $-D-OR^7$ (donde R^7 representa C_{1-6} alquil, $-E$ -aril o $-E$ -Het¹), reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII,



323

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,

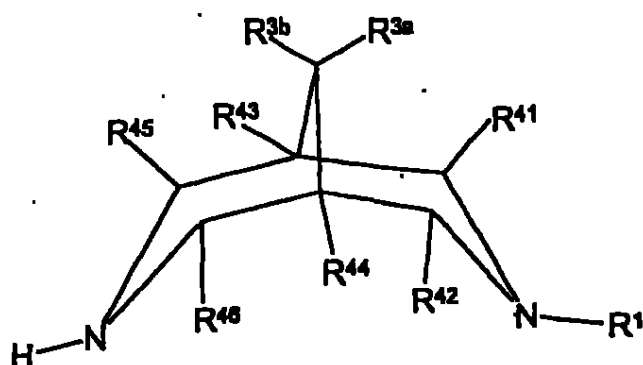


XVIII

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,



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,

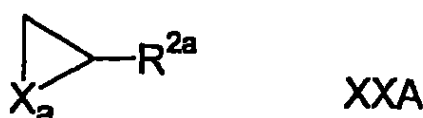


XX

324

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;

365

- (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 derivado 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.

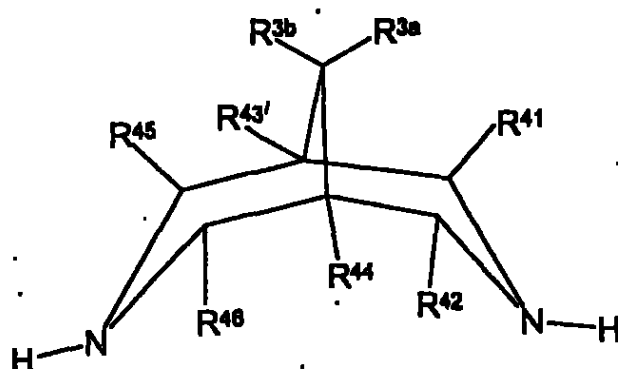
50. Un compuesto de fórmula XVII, como se definió en la Reivindicación 43, o su derivado protegido.

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 $-N(R^{3g})R^{3c}$, donde R^9 representa un fragmento estructural de

326

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

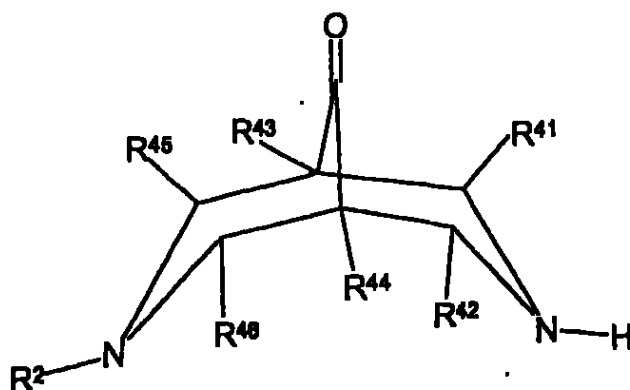
52. Un compuesto de fórmula XXII,



XXII

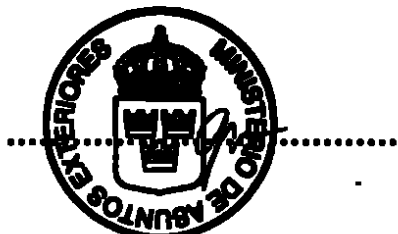
donde R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} son como se definieron en la Reivindicación 1 (teniendo en cuenta que por lo menos uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$, donde R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia, como se definió en la Reivindicación 1), o su derivado protegido.

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.

APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Sra. Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 21 de octubre de 2003****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 6949****9. Timbre/Sello****10. Firma**
Bengt Sjöberg

AS: 87.901
100090-IPCO
0326
328

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersigned,

abajo firmado

ANDERSSON, Kjell
BJÖRE, Annika
BJÖRSNE, Magnus
PONTÉN, Fritiof
STRANDLUND, Gert
SVENSSON, Peder
TOTTIE, Louise

domiciled in

domiciliado en

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
Nordenskiöldsgatan 12, S-413 09 Göteborg, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor de.

NEW BISPIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

S-151 85 Södertälje, Sweden

estoy domiciliado en
S-151 85 Södertälje, Suecia

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Please turn over!



Date and signatures of inventors:

Kjell Andersson
Kjell Andersson

2003 01 31 Hölunda
Place and Date

Annika Björe
Annika Björe

2003-02-07 Hölunda
Place and Date

Magnus Björsne
Magnus Björsne

2003 01 31 Hölunda
Place and Date

Fritiof Pontén
Fritiof Pontén

2003-02-07
Place and Date

Gert Strandlund
Gert Strandlund

2003-01-19
Place and Date

Peder Svensson
Peder Svensson

2003-02-19
Place and Date

Louise Tottie
Louise Tottie

2003-01-31
Place and Date

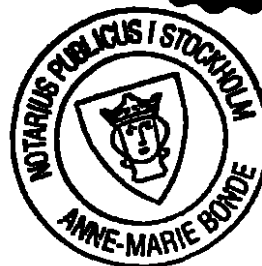
La infrascripta Anne-Marie Bonde, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que

KJELL ANDERSSON, ANNIKA BJÖRE,
MAGNUS BJÖRSNE, FRITIOF PONTÉN,
GERT STRANDLUND,
PEDER SVENSSON y LOUISE TOTTIE

han otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 447: - Estocolmo, 2003-10-20
Coronas De oficio:

Anne-Marie Bonde



TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: KJELL ANDERSSON, ANNIKA BJORE, MAGNUS BJORSNE, FRITIOF PONTÉN, GERT STRANDLUND, PEDER SVENSSON Y LOUISE TOTTIE A LA SOCIEDAD ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE

NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

PATENT COÖPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

0328
25
330
H

Applicant's or agent's file reference 100090-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE 01/01544	International filing date (day/month/year) 04.07.2001	Priority date (day/month/year) 07.07.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: C07D 471/08, C07D 471/20 A61K 31/435, A61P 9/06		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 16 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22.01.2002	Date of completion of this report 04.10.2002
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Telex 17978 FATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Eva Johansson/BS Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01544

0329

331

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-82, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 83-87, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages 88-103, filed with the letter of 2002-08-23
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01544

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 42

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 42

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01544

0331

11/14

333

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-41, 43-53	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-41, 43-53	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-41, 43-53	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited in the search report:

D1) WO 9931100
D2) EP 0665014
D3) EP 0665228
D4) EP 0308843
D5) WO 9107405
D6) US 5468858

New amended claim 1 has been filed. The claim has been amended by insertion, at the end of the claim, of the provisos from the description, which is related to substituent R₂.

D1)-D4) the most relevant documents disclose structurally close bispidine compounds with antiarrhythmic effect.

D1)-D4) differ from the claimed compounds in the substitutions on the bispidine structure. There is no indication in the cited documents that they could include the claimed compounds in their scope with the same effects. This is not obvious to a person skilled in the art. Thus the claimed compounds are new and have inventive step.

D1) also discloses structurally close intermediates the process claim 22;
compound II step (a) correspond to structure XIX and claim 51 in the application,
compounds IV step (b) and (c) correspond to structure II and claim 44 in the application,
compound IX step (e) correspond to structure VI and claim 45 in the application,
compound XII step (i) correspond to structure XI and claim 48 in the application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01544

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

Claim 26 in D1 discloses structurally close compounds corresponding to claim 53 in the application.

These compounds differ from the known compounds in D1) in the substitutions on bispidine structure.

D5) and D6) only disclose the general state of art.

Consequently, the cited documents only disclose the general state of art, and are not considered to be of particular relevance. Thus, the claimed invention is considered to fulfil the requirements of novelty inventive step and industrial applicability.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01544

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 0076997 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999
WO 0076998 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999
WO 0076999 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999
WO 0077000 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

- (ii) 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;
- (iii) 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;
- 5 (iv) *N*-{2-(7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1-[(4-cyanophenoxy)methyl]ethyl}methanesulfonamide;
- (v) 3-benzyl-7-[3-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; or
- (vi) 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-ethanol;
- 10 (f) when R^2 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or two aryl groups), then:
- (I) when R^4 represents H, C_{1-4} alkyl, $-OR^7$, or R^4 , together with R^5 represents $=O$;
- R^7 represents H, C_{1-6} alkyl or $-C(O)R^{10a}$; and
- 15 R^6 represents aryl;
- then B does not represent $-L-$; and/or
- (II) when A represents a single bond; and
- R^4 and R^5 together represent $=O$;
- then R^{3a} and R^{3b} do not both represent C_{1-4} alkyl or they do not
- 20 together represent C_{3-5} alkylene;
- (g) when R^2 represents $-C(O)R^{16}$ and the group $-A-C(R^4)(R^5)-B-$ represents C_{1-6} alkylene, then:
- (I) R^{16} does not represent aryl; and
- (II) R^{3a} and R^{3b} do not both represent C_{1-4} alkyl or they do not
- 25 together represent C_{3-5} alkylene; and
- (h) when R^2 represents $-S(O)_2R^{22}$;
- R^{3a} and R^{3b} independently represent H or C_{1-4} alkyl; and
- R^6 represents aryl;
- then A and B do not simultaneously represent direct bonds,

AMENDED SHEET

89

in which above provisos aryl groups, unless otherwise specified, are optionally substituted.

2. A compound as claimed in Claim 1, wherein R^4 represents H, C_{1-2} alkyl, $-OR^7$ or $N(H)R^8$, or R^4 , together with R^5 , represents $=O$.

3. A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein R^5 represents H, or R^5 , together with R^4 , represents $=O$.

4. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3, wherein R^7 represents H, C_{1-4} alkyl, optionally substituted phenyl, $-C(O)R^{10a}$, or $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$.

5. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3, wherein R^8 represents H, C_{1-4} alkyl, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$ or $-C(O)N(R^{11a})R^{11b}$.

6. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 5, wherein R^{10a} and R^{10b} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-3} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo and phenyl), optionally substituted phenyl, or R^{10a} represents H.

7. A compound as claimed in Claim 4 or Claim 5, wherein R^{11a} and R^{11b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C_{1-3} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo and phenyl).

8. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, wherein A represents $-G-$ or $-J-N(R^{12})-$.

30

AMENDED SHEET

330
 2

90

9. A compound as claimed in Claim 8, wherein G represents a direct bond or C₁₋₄ alkylene.

10. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 8, wherein J represents C₂₋₄ alkylene.

11. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 10, wherein B represents a direct bond, C₁₋₄ alkylene, -L-N(H)-, -L-S(O)₂- or -L-O- (in which latter three groups, L is attached to the carbon atom bearing R⁴ and R⁵).

12. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 11, wherein L represents C₁₋₄ alkylene.

13. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 12, wherein R⁶ represents phenyl, Het⁶ (both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, optionally substituted phenyl, -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} and -S(O)₂N(R¹⁵ⁿ)R^{15p}), or, when R⁴ and R⁵ together represent =O, R⁶ may represent C₁₋₃ alkyl.

14. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 13, wherein R² represents -CN, Het⁸, -C(O)R¹⁶, -C(S)OR¹⁷, -C(S)N(H)R¹⁸, -[C(O)]₂N(H)R^{20b}, -[C(O)]₂OR²¹, -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²³)R²⁴, -C(=N-CN)N(R²⁵)R²⁶, -C(=N-CN)OR²⁷ or C₁₋₆ alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -C(O)R²⁸, -C(O)N(H)R^{29b}, -N(R³⁰)R³¹, -OR³², -S(O)₂R³³, halo, -CN, optionally substituted phenyl and Het⁹).

30

AMENDED SHEET

339

91

15. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{16} represents optionally substituted phenyl, Het^{10} or C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally unsaturated and/or optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, $-CN$, $-N(H)R^{34}$ and optionally substituted phenyl).
16. A compound as claimed in Claim 15, wherein R^{34} represents, H , C_{1-4} alkyl, $-C(O)R^{36a}$ or $-C(O)OR^{36b}$.
17. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{18} represents H , $-C(O)OR^{36b}$ or C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo and $-C(O)OR^{36b}$).
18. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{22} represents Het^{14} , optionally substituted phenyl or C_{1-4} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, Het^{15} and optionally substituted phenyl).
19. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{23} represents H , C_{1-4} alkyl, $-C(O)OR^{36b}$ or $-C(O)SR^{36b}$.
20. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{25} represents H or C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, $-OH$, C_{1-4} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl and $-OH$), C_{1-4} alkoxy, naphthyl and optionally substituted phenyl).
21. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{27} represents optionally substituted phenyl.

AMENDED SHEET

340

22. A compound as claimed in Claim 14, wherein R^{28} represents C_{1-5} alkyl, optionally substituted phenyl or Het¹⁷.
- 5 23. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 14 or 22, wherein R^{29b} represents H, C_{1-4} alkyl or optionally substituted phenyl.
24. A compound as claimed in any one of Claims 14, 22 and 23, wherein R^{30} represents H, optionally substituted phenyl, $-C(O)R^{37a}$ or $-C(O)OR^{37b}$.
- 10 25. A compound as claimed in any one of Claims 14 or 22 to 24, wherein R^{31} represents H, C_{1-2} alkyl or optionally substituted phenyl.
26. A compound as claimed in any one of Claims 14 or 22 to 25, wherein
- 15 R^{32} represents H, C_{1-4} alkyl (which alkyl group is optionally interrupted by oxygen), optionally substituted phenyl or Het²¹.
27. A compound as claimed in any one of Claims 14 or 22 to 26, wherein R^{33} represents C_{1-6} alkyl or optionally substituted phenyl.
- 20 28. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 14 or 22 to 27, wherein R^{37a} and R^{37b} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-5} alkyl, optionally substituted phenyl, or R^{37a} represents H.
- 25 29. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 28, wherein R^{3a} and R^{3b} independently represent H, C_{1-2} alkyl, $-SR^{38b}$, $-N(R^{39})R^{38c}$, or R^{3a} and R^{3b} together represent C_{1-4} alkylene or $-O-Z-O-$.
- 30 30. A compound as claimed in Claim 29, wherein R^{39} represents H, C_{1-2} alkyl or a structural fragment of formula Ia.

AMENDED SHEET

0338
341
194

31. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 30, wherein Z represents C₂₋₃ alkylene.
- 5 32. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 31, wherein R⁴¹ to R⁴⁶ independently represent H or C₁₋₂ alkyl.
33. A compound as claimed in Claim 13 or Claim 14, wherein R^{14b}, R^{14c}, R¹⁷ and R²¹ independently represent C₁₋₄ alkyl.
- 10 34. A compound as claimed in any one of Claims 13, 14 and 29, wherein R^{15b} to R^{15p}, R^{20b}, R²⁴, R²⁶, R^{38b} and R^{38c} independently represent H or C₁₋₃ alkyl.
- 15 35. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 34, wherein optional substituents on phenyl groups are one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C₁₋₂ alkyl, C₁₋₂ alkoxy, Het¹, -NH₂, -C(O)R^{15e}, -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} and -S(O)₂N(R¹⁵ⁿ)R^{15p}.
- 20 36. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of Claims 1 to 35 in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 25 37. A pharmaceutical formulation for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia, comprising a compound as defined in any one of Claims 1 to 35.
- 30 38. A compound as defined in any one of Claims 1 to 35, but without proviso (e), for use as a pharmaceutical.

AMENDED SHEET

0340
346
X

39. A compound as defined in any one of Claims 1 to 35, but without proviso (e), for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

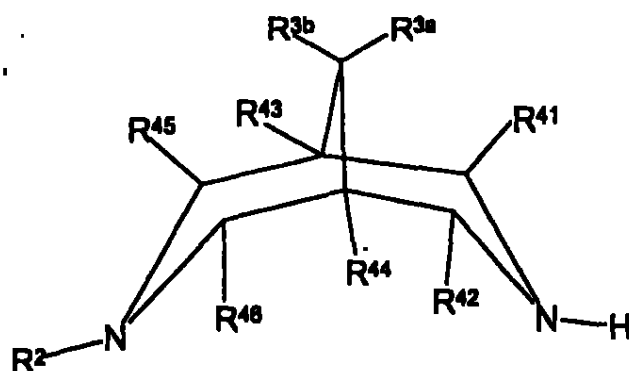
40. The use of a compound as defined in any of one Claims 1 to 35, but without proviso (e), as active ingredient for the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

41. The use as claimed in Claim 40, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

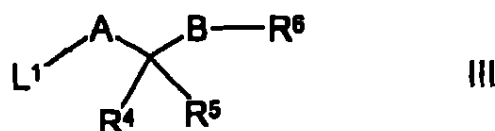
42. A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of Claims 1 to 35, but without proviso (e), to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

43. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in Claim 1 which comprises:

(a) reaction of a corresponding compound of formula II,



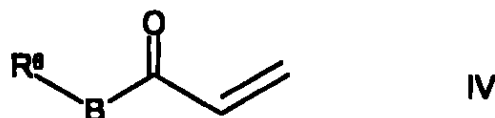
wherein R², R^{3a}, R^{3b} and R⁴¹ to R⁴⁶ are as defined in Claim 1, with a compound of formula III,



AMENDED SHEET

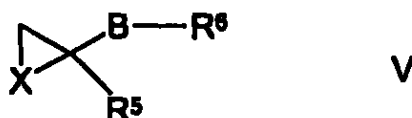
wherein L^1 represents a leaving group and R^4 , R^5 , R^6 , A and B are as defined in Claim 1;

- (b) for compounds of formula I in which R^1 represents a structural fragment of formula Ia in which A represents C_2 alkylene and R^4 and R^5 together represent $=O$, reaction of a corresponding compound of formula II, as defined above, with a compound of formula IV,



wherein R^6 and B are as defined in Claim 1;

- (c) for compounds of formula I in which R^{3a} or R^{3b} represents $-N(R^{39})R^{38c}$ and R^{39} represents a structural fragment of formula Ia, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^{3a} or R^{3b} (as appropriate) represents $-N(H)R^{38c}$, wherein R^{38c} is as defined in Claim 1, with a compound of formula III as defined above;
- (d) for compounds of formula I in which R^1 represents a fragment of formula Ia in which A represents CH_2 and R^4 represents $-OH$ or $-N(H)R^8$, reaction of a corresponding compound of formula II, as defined above, with a compound of formula V,

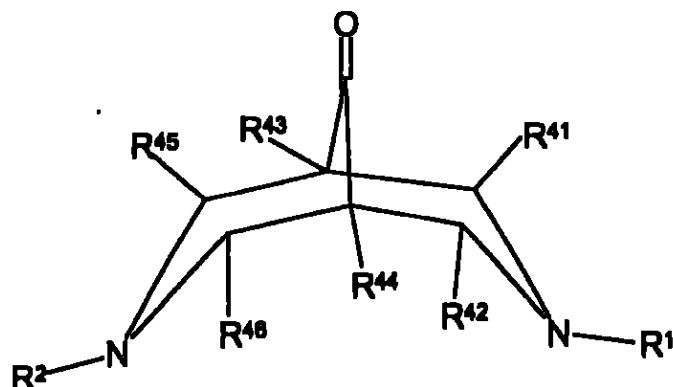


- wherein X represents O or $N(R^8)$ and R^5 , R^6 , R^8 and B are as defined in Claim 1;

- (e) for compounds of formula I in which R^{3a} or R^{3b} represents $-N(R^{39})R^{38c}$ and R^{39} represents a structural fragment of formula Ia in which A represents CH_2 and R^4 represents $-OH$ or $-N(H)R^8$, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^{3a} or R^{3b} (as appropriate) represents $-N(H)R^{38c}$, wherein R^{38c} is as defined in Claim 1, with a compound of formula V as defined above;

AMENDED SHEET

- (f) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene, B represents C_{1-4} alkylene and R^4 and R^5 both represent H, reduction of a corresponding compound of formula I in which R^4 and R^5 together represent =O;
- 5 (g) for compounds of formula I in which R^4 and R^5 both represent H and (1) A represents a single bond or $-J-N(R^{12})$ and B represents C_{1-4} alkylene, or (2) A represents C_{1-6} alkylene and B represents $N(R^{13})$ or $-N(R^{13})-L-$, reduction of a corresponding compound of formula I in which R^4 and R^5 together represent =O;
- 10 (h) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene, B represents a direct bond, C_{1-4} alkylene, $-L-N(R^{13})-$, $-L-S(O)_p-$ or $-L-O-$ (in which latter three groups L represents C_{1-4} alkylene), R^4 represents OH and R^5 represents H, reduction of a corresponding compound of formula I in which R^4 and R^5 together represent =O;
- 15 (i) for compounds of formula I in which R^{3a} and R^{3b} both represent H, reduction of a corresponding compound of formula VI,



VI

- wherein R^1 , R^2 and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1, and in which the bridgehead $C=O$ group may be activated;
- 20 (j) for compounds of formula I in which one of R^{3a} and R^{3b} represents H, and the other represents $-OH$, reduction of a corresponding compound of formula VI, as defined above;
- (k) for compounds of formula I in which R^{3a} and R^{3b} both represent $-OR^{38a}$ or $-SR^{38b}$, or in which R^{3a} and R^{3b} together represent $-O-Z-O-$, $-O-Z-S-$ or

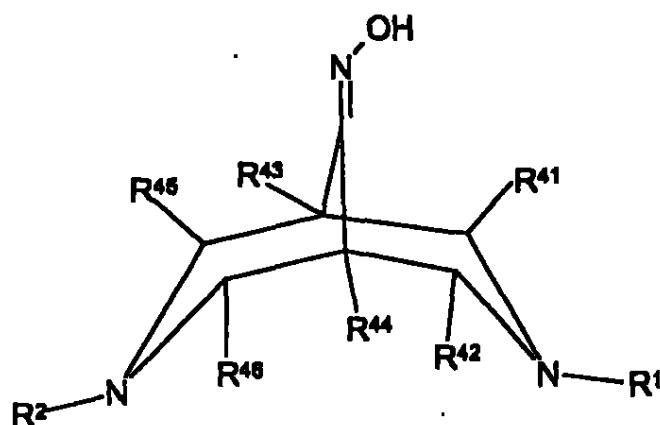
AMENDED SHEET

034
345
X

97

-S-Z-S-, reaction of a corresponding compound of formula VI, as defined above, with a compound of formula HOR^{38a} , HSR^{38b} , HO-Z-OH , HO-Z-SH or HS-Z-SH (as appropriate), wherein R^{38a} , R^{38b} and Z are as defined in Claim 1;

- 5 (l) for compounds of formula I in which one of R^{3a} and R^{3b} represents $-\text{NH}_2$ and the other represents H, reduction of a compound of formula VII,



VII

wherein R^1 , R^2 and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1;

- (m) for compounds of formula I in which one or both of R^{3a} and R^{3b} represent $-\text{N}(\text{R}^{39})\text{R}^{38c}$ in which one or both of R^{39} and R^{38c} represents C_{1-6} alkyl, alkylation of a corresponding compound of formula I in which R^{3a} and/or R^{3b} represent $-\text{N}(\text{R}^{39})\text{R}^{38c}$ (as appropriate) in which R^{39} and/or R^{38c} (as appropriate) represent H, using a compound of formula VIII,



VIII

- 15 wherein R^a represents C_{1-6} alkyl and L^1 is as defined above;
(n) for compounds of formula I in which R^1 represents a structural fragment of formula Ia in which B represents $-\text{L-O}-$, reaction of a compound of formula IX,

AMENDED SHEET



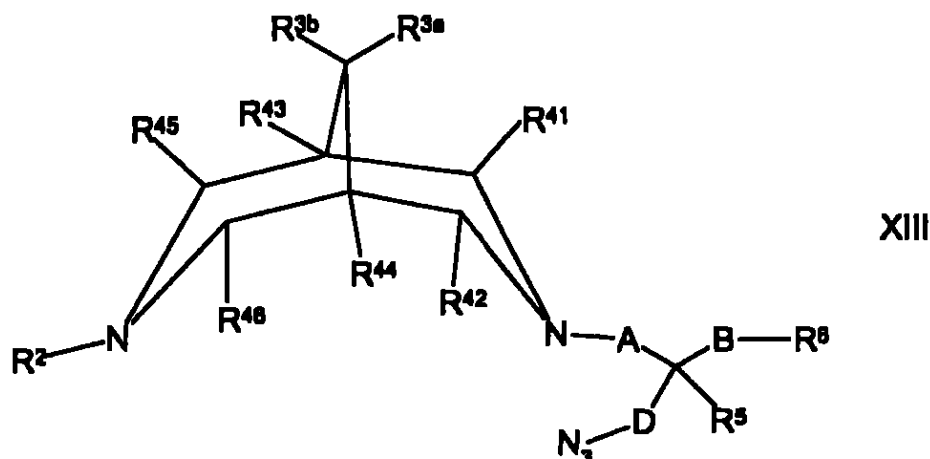
X

X1

XII

AMENDED SHEET

(p) for compounds of formula I in which R^1 represents a structural fragment of formula Ia in which R^4 represents $-D-NH_2$, reduction of a corresponding compound of formula XIII,



5 wherein $R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^5, R^6, R^{41}$ to R^{46} , A, B and D are as defined in Claim 1;

(q) for compounds of formula I in which R^4 represents $-D-N(R^9)C(O)NH(R^{11b})$, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^4 represents $-D-N(R^9)H$ with a compound of formula XIV,



wherein R^{11b} is as defined in Claim 1;

(r) for compounds of formula I in which R^4 represents $-D-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^4 represents $-D-NH_2$ with oxalic acid diamide;

15 (s) for compounds of formula I in which R^4 represents $-D-N(R^8)R^9$, wherein R^8 and R^9 are as defined in Claim 1, provided that R^8 does not represent H, reaction of a corresponding compound of formula I, in which R^4 represents $-D-N(H)R^9$ with a compound of formula XV,



20 wherein R^{8a} represents R^8 as defined in Claim 1 except that it does not represent H, and L^3 represents a leaving group;

(t) for compounds of formula I in which R^4 represents $-D-OR^7$ in which R^7 represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E-Het^1$, reaction of a corresponding

0346
348
X32X

100

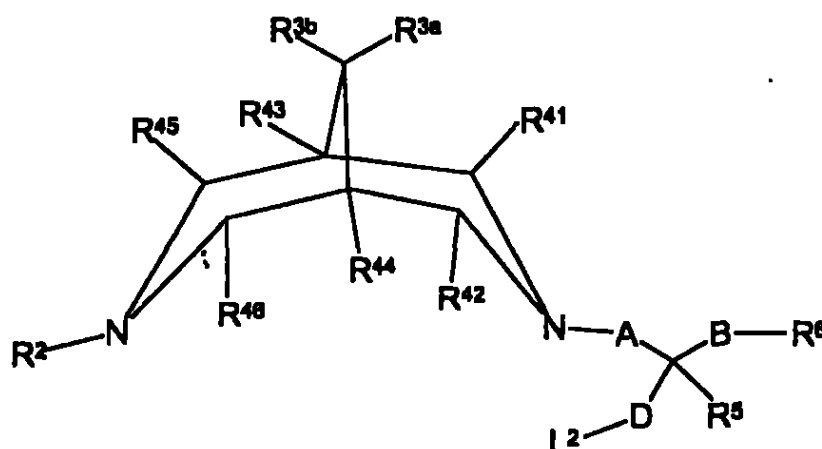
compound of formula I in which R^4 represents -D-OH with a compound of formula XVI,



XVI

wherein R^{7a} represents C_{1-6} alkyl, -E-aryl or -E-Het¹, wherein Het¹ is as defined in Claim 1;

(u) for compounds of formula I in which R^1 represents a structural fragment of formula Ia in which R^4 represents -D-OR⁷ (in which R^7 represents C_{1-6} alkyl, -E-aryl or -E-Het¹), reaction of a corresponding compound of formula XVII,



XVII

wherein R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^5 , R^6 , R^{41} to R^{46} , A, B and D are as defined in Claim 1 and L^2 is as defined above, with a compound of formula XVI as defined above;

(v) for compounds of formula I in which R^4 represents -D-OR⁷, wherein R^7 is as defined in Claim 1, provided that it does not represent H, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^4 represents -D-OH with a compound of formula XVIII,



XVIII

wherein R^{7b} represents R^7 as defined in Claim 1, except that it does not represent H, and L^4 represents a leaving group;

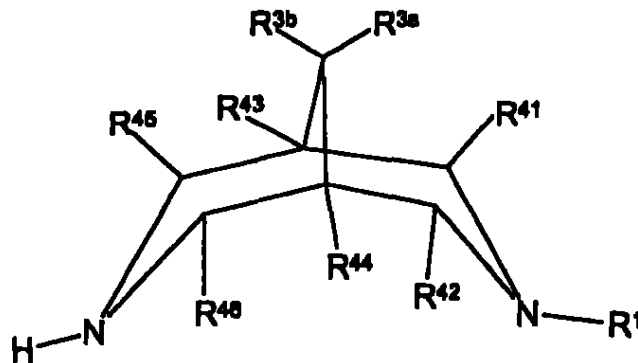
(w) for compounds of formula I in which R^4 represents halo, substitution of a corresponding compound of formula I in which R^4 represents -OH, using an appropriate halogenating agent;

AMENDED SHEET

0347
349

101

(x) reaction of a corresponding compound of formula XIX,



XIX

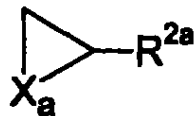
wherein R^1 , R^{3a} , R^{3b} and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1, with a compound of formula XX,



XX

wherein L^5 represents a leaving group and R^2 is as defined in Claim 1;

(y) for compounds of formula I in which R^2 represent C_{1-12} alkyl, which alkyl group is substituted at the C-2 carbon (relative to the bispidine nitrogen) with OH or $N(H)R^{30}$, and is otherwise optionally substituted with one or more further substituents as specified in Claim 1 for R^2 , reaction of a compound of formula XIX as defined above with a compound of formula XXA



XXA

wherein X_a represents O or $N(R^{30})$ and R^{2a} represents C_{1-10} alkyl, optionally substituted with one or more substituents as specified in Claim 1 for R^2 ;

(z) for compounds of formula I in which R^2 represents tetrazol-5-yl, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents -CN with a source of the azide ion;

(aa) for compounds of formula I which are bispidine-nitrogen *N*-oxide derivatives, oxidation of the corresponding bispidine nitrogen of a corresponding compound of formula I, in the presence of a suitable oxidising agent;

AMENDED SHEET

(ab) for compounds of formula I which are C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a bispidine nitrogen, reaction, at the bispidine nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XXI.

3



XXI

wherein R^b represents C_{1-4} alkyl and L^2 is as defined above;

(ac) conversion of one substituent on R⁶ to another;

(ad) conversion of one R^2 group to another; or

(ae) deprotection of a protected derivative of a compound of formula I as defined in Claim 1.

10

44. A compound of formula II, as defined in Claim 43, or a protected derivative thereof.

15

45. A compound of formula VI, as defined in Claim 43, or a protected derivative thereof.

46. A compound of formula VII, as defined in Claim 43, or a protected derivative thereof.

20

47. A compound of formula IX, as defined in Claim 43, or a protected derivative thereof.

25

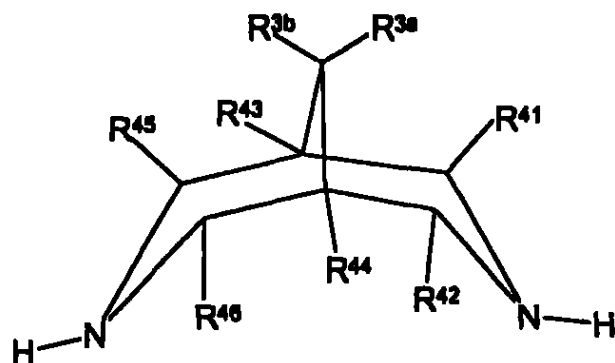
48. A compound of formula XI, as defined in Claim 43, or a protected derivative thereof.

49. A compound of formula XIII, as defined in Claim 43, or a protected derivative thereof.

351
137

51. A compound of formula XIX, as defined in Claim 43 (provided that at least one of R^{3a} and R^{3b} represents $-N(R^{39})R^{38c}$, wherein R^{39} represents a structural fragment of formula Ia, as defined in Claim 1), or a protected derivative thereof.

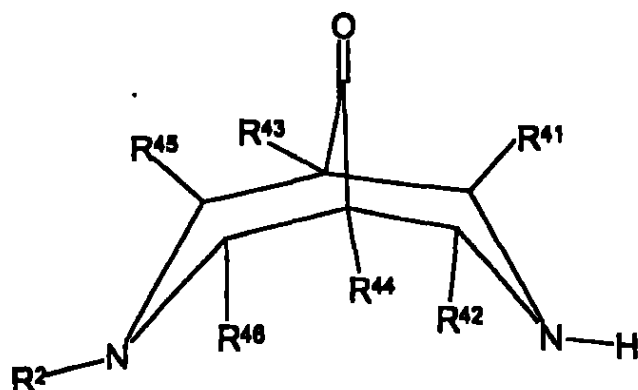
52. A compound of formula XXII,



XXII

wherein R^{3a} , R^{3b} and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1 (provided that at least one of R^{3a} and R^{3b} represents $-N(R^{39})R^{38c}$, wherein R^{39} represents a structural fragment of formula Ia, as defined in Claim 1), or a protected derivative thereof.

53. A compound of formula XXIII,



XXIII

wherein R^2 and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof.

AMENDED SHEET

352
138

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 Y Norma 170)

Referencia del archivo del Solicitante o agente 100090-1 WO	PARA ACCIÓN POSTERIOR :Ver Notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional (Forma PCT(IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 01/01544	Fecha de Radicación Internacional (día/mes/año) 04.07.2001	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 07.07.2000
Clasificación de Patente Internacional: (IPC) o Clasificación Nacional e IPC: C07D 471/08, C07D 471/20 A61K 31/435, A61P 9/08		
Solicitante: AstraZeneca AB et al		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este informe consiste de un total de 6 hojas, incluyendo la presente hoja-cubierta. X Este informe va acompañado de sus anexos, es decir hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y con la base del presente informe y/o de las hojas que contienen las rectificaciones efectuadas ante esta Autoridad. (ver norma 70.16 y sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el Tratado de Cooperación de Patentes - PCT). Este anexo consiste de un total de 18 hojas. 3. Este informe contiene la información relativa a los siguientes puntos: I. X Base del informe III. X Sin establecimiento de opinión con relación a la novedad, el peso inventivo y a la aplicación industrial V. X Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, peso inventivo, aplicación industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración. VI. X Ciertos documentos citados		
Fecha de presentación de la demanda: 22.01.2002	Fecha de culminación de este informe: 04.10.2002	
Nombre y dirección de IPEASE Patent och registreringsverket Box 5055 S-102 42 Stockholm S Facsimile No.08-667 72 88	Funcionario Autorizado Eva Johansson/BS Teléfono: 08 7821 25 00	

353
J
H

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

SOLICITUD INTERNACIONAL
NO. PCT/SE 01/01344

I. Base del Informe

1. Con relación a los elementos de la solicitud internacional:*

X La descripción: páginas 1-82 originalmente radicada,

X Las Reivindicaciones: páginas 83-87 originalmente radicadas,

Páginas 88-103 radicadas con la carta de 2002-08-23

III. No se establece la opinión con relación a la novedad,

paso inventivo y aplicación industrial

1. El tema acerca de si el invento reivindicado parece ser novel, para involucrar un paso inventivo (que no sea obvio) o para ser industrialmente aplicable no ha sido examinado con relación a :

X Reivindicaciones Nos. 42, debido a:

Que dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones No. 42 se relacionan a los siguientes objetos, los cuales no requieren un examen preliminar internacional (especificar)

Ver Norma PCT 67.1 (iv): Métodos para tratamiento del organismo humano o animal por cirugía o terapia así como métodos de diagnóstico.

0052
354

V. Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicación industrial; situaciones y explicaciones que respaldan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N) Reivindicaciones 1-41, 43-53

Si

Paso inventivo (IS) Reivindicaciones: 1-41, 43-53

Si

Aplicación industrial (IA):Reivindicaciones: 1-41, 43-53

Si

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

Los siguientes documentos se citan en el informe de búsqueda:

D1) WO 9931100

D2) EP 0665014

D3) EP 0665228

D4) EP 0308843

D5) WO 9107405

D6) US 5468858

Una nueva reivindicación 1 enmendada ha sido radicada. La reivindicación ha sido modificada por inserción, al final

0353
~~XXXX~~
355

de la reivindicación, de las salvedades de la descripción que se relacionan con el sustituyente R₂.

D1) - D4) Los documentos mas. relevantes difunden los compuestos de bispidina cerrada estructuralmente con efecto antiarritmico.

D1) - D4) difieren de los compuestos reivindicados en las sustituciones de la estructura de bispidina. No hay indicación en los documentos citados de que se pueda incluir los compuestos reivindicados en su alcance con los mismos efectos. Esto no es obvio para una persona experimentada en el arte. Por lo tanto, los compuestos reivindicados son nuevos y tienen paso inventivo.

D1) También difunde estructuralmente los intermedios cerrados del proceso, reivindicación 22;

Compuesto II paso (a) corresponde a la estructura XIX y la reivindicación 51 en la aplicación.

Compuesto IV pasos (b) y (c) corresponden a la estructura II y a la reivindicación 44 en la aplicación.

Compuesto IX paso (e) corresponde a la estructura VI y a la reivindicación 45 en la aplicación,

Compuesto XII paso (i) corresponde al a estructura XI y a la reivindicación 48 en la aplicación.

La reivindicación 26 en D1 difunde compuestos estructuralmente cercanos que corresponden a la reivindicación 53 en la aplicación.

Estos compuestos difieren de los compuestos conocidos en D1 en las sustituciones de la estructura de bispidina.

D5) y D6) únicamente difunden el estado general del arte.

0354

142
356

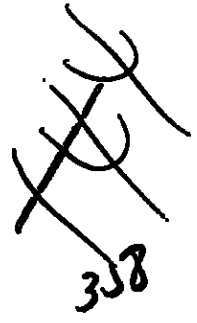


En consecuencia, los documentos citados únicamente difunden el estado general del arte y no se consideran de particular relevancia. Por lo tanto, se considera que el invento reivindicado llena los requisitos del paso de novedad inventiva y de aplicación industrial.

VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Norma 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Radicación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (Reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 0076997 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999
WO 0076998 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999
WO 0076999 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999
WO 0077000 A1	21.12.2000	15.06.2000	16.06.1999



- ii) 3-bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-
6,8-dimetil-3,7- diazabicciclo[3.3.1] nonane;
- iii) 3-bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-
6- metil-3,7- diazabicciclo-[3.3.1] nonane;
- iv) N-{2-(7-bencil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-y
1)-1-[(4-cianofenoxil)metil},
metanesulfonamida;
- iv) 3-bencil-7-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-y-
1)propil]-37 diazabicciclo [3.3.1) nonane; o
- vi) 7-bencil-3.7-diazabicciclo[3.3.1]nonane-3-
etanol;

(f) 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} , alfil, $-OR^7$, o R^4 , R^5 junto con R^5 representa = 0;

R^7 representa H, C_{1-6} , alquil, o $-C(0)R^{10a}$; y

R^6 representa aril;

Entonces B no representa -L-; y/o

(II) cuando A representa un enlace único; y

R^4 y R^5 juntos representan = 0;

Entonces R^{3a} y R^{3b} no representan los dos C_{1-4} alquil o juntos no representan C_{3-5} alquylene.

0857

(g) cuando R^2 representa $-C(O)R^{16}$ y el grupo $-A-C(R^4)(R^5)-$ B- representa C_{1-6} alquilene, entonces:

(I) R^{16} no representa aril; y

(II) R^{3a} y R^{3b} los dos no representa C_{1-4} alquil o juntos no representan C_{3-5} alquilene; y

(h) cuando R^2 representa $-S(O)_2R^{22}$;

R^{3a} y R^{3b} independientemente representan H o C_{1-4} alquil; y

R^6 representa aril;

Entonces A y B no representan simultáneamente enlaces directos, en los cuales las arriba salvedades de los grupos aril, a menos que se especifique en forma distinta, son opcionalmente sustituidos.

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

3. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 2, en donde R^5 representa H, o R^5 junto con R^5 representan = O.

4. Un compuesto tal como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^7 representa H, C_{1-4} alquil, opcionalmente fenil sustituido, $-C(O)R^{10a}$, o $-C(O)R^{11a})R^{11b}$.

5. Un compuesto tal como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^8 representa H, C_{1-4} alquil, $C(O)R^{10a}$, $-C(O)R^{10b}$ o $c(O)N(R^{11a})R^{11b}$.
6. Un compuesto tal como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 5 donde R^{10a} y R^{10b} independientemente representan, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, C_{1-5} alquil (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o mas sustitutivos seleccionados entre halo y fenil), opcionalmente fenil sustituido, o R^{10a} representa H.
7. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 4 o reivindicación 5 en donde R^{11a} y R^{11b} independientemente representan, en cada ocurrencia y cuando se utiliza aquí, H o C_{1-5} alquil (opcionalmente y/o terminado por uno o mas sustitutivos seleccionados entre halo y fenil).
8. Un compuesto tal como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 7 en donde A representa $-G-$ o $-J-N(R^{12})-$.
9. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 8, en donde G representa un enlace directo o C_{1-4} alquilene.

10. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde J representa un enlace directo o C₂₋₄ alquylene.
11. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 1 a 10 donde B representa un enlace directo C₁₋₄ alquylene, L-N(H)-, -L-S(O)₂- o -L-O- (en el cual los últimos tres grupos, L está unida al átomo de carbón que lleva R⁴ y R⁵).
12. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicaciones 1 a 11, en donde L representa un enlace directo o C₁₋₄ alquylene.
13. Un compuesto tal como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R⁶ representa fenil, Het⁶ (ambos de los cuales grupo son opcionalmente sustituidos por uno o mas substitutivos seleccionados entre ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alkoxi, opcionalmente fenil 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)₂R¹⁵ⁿ, R^{15p}, o cuando R⁴ o R⁵ = O R⁶ puede representarse C₁₋₅ alquil.
14. Un compuesto tal como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 13 en donde R² representa -CN, Het⁸, -C(O)R¹⁶, -C(S)OR¹⁷, -C(S)N(H)R¹⁸, -[C(O)]₂N(H)R^{20b},

~~0360~~
362


$-[C(O)]_2OR^{21}$, $-S(O-C(=N-CN)N(R^{25})R^{22})$, $-S(O)_2NR^{22})R^{24}$, $-C(=N-CN)N(R^{25})R^{26}$, $-C(=N-CN)OR^{27}$) ó C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil es opcionalmente sustituido y/o terminado por uno mas sustitutivos seleccionados entre $-C(O)R^{28}$, $-C(O=NN(H)R^{29b})$, $-N(R^{30})R^{31}$, $-OR^{32}$, $-S(O)_2R^{33}$, halo, $-CN$ opcionalmente fenil y Het^9 sustituidos).

15. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14, donde R^{16} representa el fenil opcionalmente sustituido Het^{10} o C_{1-6} alquil, (cuyo grupo alquil es opcionalmente no saturado y/o opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o mas sustitutivos entre halo, $-CN$, $-N(H)R^{34}$ y fenil opcionalmente sustituido.
16. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 15 en donde R^{34} representa H, C_{1-4} alquil $-C(O)R^{36a}$ o $-C(O)R^{36b}$.
17. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14, en donde R^{18} representa H, $-C(O)R^{36b}$ o C_{1-6} alquil (cuyo grupo alquil es opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o mas sustitutivos entre halo y $-C(O)R^{36b}$.
18. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14 en donde R^{22} representa Het^{14} , $-$

~~0261~~
~~363~~

fenil opcionalmente sustituido o C₁₋₄ alquil (cuyo grupo alquil es opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o mas sustitutivos seleccionados entre halo, Het¹⁵ y fenil opcionalmente sustituido.

19. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14 en donde R²³ representa H, C₁₋₄, alquil, -C(O)OR^{36b} o -C(O)SR^{36b}.
20. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14 en donde R²⁵ representa H, C₁₋₆ alquil, (cuyo grupo alquil es opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o mas sustitutivos seleccionados entre halo, OH, C₁₋₆ alquil (cuyo grupo alquil es opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o mas sustitutivos seleccionados entre C₁₋₄ alquil -OH), C₁₋₄ alkoxi, naptil, y fenil opcionalmente sustituido.
21. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14 en donde R²⁷ representa fenil opcionalmente sustituido.
22. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 14 en donde R²⁸ representa C₁₋₅ alquil fenil o Het¹⁷ opcionalmente sustituido.
23. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicaciones 1 a 14 o 22 y 23 en donde R²⁹

0362
364

- representa H, C₁₋₄ alquil o fenil opcionalmente sustituido.
24. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 14, 22 y 23 en donde R³⁰ representa H, fenil opcionalmente sustituido -C(O)R^{37a} o -C(O)OR^{37b}.
25. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 14 o 22 a 24 en donde R³¹ representa H, C₁₋₂ alquil o fenil opcionalmente sustituido.
26. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicación 14 o 22 a 25 en donde R³² representa H, C₁₋₄ alquil fenil opcionalmente interrumpido by oxígeno) fenil o Het²¹ opcionalmente sustituido.
27. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 14 o 22 a 26 en donde R³³ representa C₁₋₆ alquil o fenil opcionalmente sustituido.
28. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 1 a 14 o 22 a 27 en donde R^{37a} y R^{37b} independientemente representan a cada ocurrencia cuando se utiliza aquí C₁₋₅ fenil opcionalmente sustituido o R^{37a} representa H.
29. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 1 a 28 en donde R^{3a} y R^{3b} independientemente representa H, C₁₋₂ alquil, -SR^{36b}, -


365

$N(R^{39})R^{38c}$, o R^{3a} y R^{3b} juntos representan C_{3-4} alquylene o $-O-Z-O-$.

30. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 29 en donde R^{39} representa H, C_{1-2} alquil o fragmentos estructurales de fórmula Ia.
31. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 1 a 30 en donde Z representa C_{2-3} alquylene.
32. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 1 a 31 en donde R^{41} a R^{46} independientemente representan H, C_{1-2} alquil.
33. Un compuesto tal como se reivindica en la Reivindicación 13 o Reivindicación en donde R^{14b} a R^{14c} , R^{17} y R^{21} independientemente representan C_{1-4} alquil.
34. Un compuesto tal como se reivindica en una de las Reivindicaciones 13, 14 y 29 en donde R^{15} , R^{20b} , R^{24} , R^{26} , R^{38b} y R^{38c} independientemente representan H, o C_{1-3} alquil.
35. Compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el cual sustitutivos opcionales de los grupos fenil son uno o más sustitutivos seleccionados entre ciano, halo, nitro, C_{1-2} alquil, C_{1-2} alkoxi, Het^1 , $-NH_2$, $-C(O)R^{15c}$, -

0384

366

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

36. Fórmula farmacéutica que incluye un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 35, mezclado con un adyuvante, diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
37. Fórmula farmacéutica para uso en la profilaxis o en el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 35.
38. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 35, pero sin salvedad, para su uso como producto farmacéutico.
39. Compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, pero sin salvedad, para uso en la profilaxis o el tratamiento de arritmia.
40. El uso de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones 1 a 35, pero sin salvedad, como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.
41. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 40, en que una arritmia es arritmia atrial o ventricular.

0365
367


42. Un método de profilaxis o de tratamiento de una arritmia cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, pero sin salvedad, una persona que sufre de dicha condición o es susceptible a ella.
43. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I tal como se define en la reivindicación 1 que comprende:
- (a) reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula II,
- (sigue figura fórmula II)
- en donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} y R^{41} a R^{46} están definidos en la reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula III,
- (sigue figura fórmula III)
- en donde L^1 representa un grupo abandonado y R^4 , R^5 , R^6 , A y B son tal como se definen en la reivindicación 1;
- (b) Para los compuestos de la fórmula I en donde R^1 representa un fragmento estructural de la fórmula Ia en el cual A representa C_2 alileno y R^4 y R^5 juntos representan $=O$, reacción de un compuesto

0386
368

correspondiente de la fórmula II tal como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula IV,

(sigue figura fórmula IV)

en donde R^6 y B están definidos en la reivindicación 1;

(c) Para compuestos de la fórmula I en el cual R^{3a} o R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$, y R^{39} representa un fragmento estructural de la fórmula Ia reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en el cual R^{3a} o R^{3b} (según se considere adecuado) representa $-N(H)R^{38c}$, en donde R^{38c} es tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III tal como se definió anteriormente;

(d) Para los compuestos de la fórmula I en la cual R^1 representa un fragmento de la fórmula Ia en el cual A representa CH_2 y R^4 representa $-OH$ ó $-N(H)R^8$ reacción de un compuesto correspondiente a la fórmula II como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula V

(sigue figura fórmula V)

en el cual X representa O ó $N(R^8)$ y R^5 , R^6 , R^8 y B se definen en la reivindicación 1;

(e) Para los compuestos de la fórmula I en el cual R^{3a} ó R^{3b} representa $-N(R^{39})R^{38c}$ y R^{39} representa un

fragmento estructural de la fórmula Ia en donde A representa CH_2 y R^4 representa $-\text{OH}$ ó $-\text{N}(\text{H})\text{R}^6$, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde R^{3a} o R^{3b} (según sea apropiado) representa $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{38c}$, en donde R^{38c} es tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V como se definió anteriormente;

- (f) para compuestos de la fórmula I en el cual A representa C_{1-6} alquylene, B representa C_{1-4} alquylene y R^4 y R^5 juntos representan H, reducción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en el cual R^4 y R^5 juntos representan $=\text{O}$;
- (g) para compuestos de la fórmula I en el cual R^4 y R^5 representan H y: (1) A representa un enlace único de $-\text{J}-\text{N}(\text{R}^{12})$ y B C_{1-4} alquylene ó, (2) A C_{1-6} alquylene y B representa $\text{N}(\text{R}^{13})$ ó $-\text{N}(\text{R}^{13})-\text{L}-$, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en el cual R^4 y R^5 juntos representan $=\text{O}$;
- (h) para los compuestos de la fórmula I en el cual A representa C_{1-6} alquylene, B representa un enlace directo, C_{1-4} alquylene, $-\text{L}-\text{N}(\text{R}^{13})-$, $-\text{L}-\text{S}(\text{O})_p-$ ó $-\text{L}-\text{O}-$ (en el cual los últimos tres grupos L representan C_{1-4} alquylene) R^4 representa OH y R^5 representa H,



reducción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en el cual R^4 y R^5 juntos representan =O;

- (i) para los compuestos de la fórmula I en el cual R^{3a} y R^{3b} representan H, reducción de un compuesto correspondiente de la fórmula VI

(sigue figura fórmula VI)

en donde R^1 , R^2 y R^{41} a R^{46} son tal como se definen en la reivindicación I, y en el cual el grupo puente C=O puede ser activado;

- (j) para los compuestos de la fórmula I en el cual uno de R^{3a} y R^{3b} representa H, y el otro representa -OH, reducción de un compuesto correspondiente de la fórmula VI, tal como se definió arriba;
- (k) para los compuestos de la fórmula I en el cual R^{3a} y R^{3b} los dos representan $-OR^{38a}$ ó $-SR^{38b}$, ó en el cual R^{3a} y R^{3b} juntos representan -O-Z-O-, -O-Z-S- ó -S-Z-S-, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula VI tal como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula HOR^{38a} , HSR^{38b} , HO-Z-OH, HO-Z-SH ó HS-Z-SH (según sea adecuado) en donde R^{38a} , R^{38b} y Z son tal como se definen en la reivindicación 1;
- (l) para compuestos de la fórmula I en el cual uno de R^{3a} y R^{3b} representa $-NH_2$, y el otro representa H,

0369
371

reducción de un compuesto correspondiente de la fórmula VII

(sigue figura fórmula VII)

en donde R^1 , R^2 , y R^{41} a R^{46} son tal como se definen en la reivindicación 1;

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

(sigue figura fórmula VIII)

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

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

(sigue figura fórmula IX)

en el cual R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^{41} a R^{46} , A y L son tal como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula X,

R60H

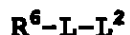
(FÓRMULA X)

en el cual R^6 es tal como se define en la reivindicación 1.

- (o) para compuestos de la fórmula I en el cual R^1 representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, en el cual A representa C_{1-6} alquylene y B representa $-N(R^{13})L-$ (en donde el grupo $-N(R^{13})-$ está unido al átomo de carbón que lleva R^4 y R^5) reaccion de un compuesto de la fórmula XI.

(sigue figura fórmula XI)

en donde A representa C_{1-6} alquylene y R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^{13} y R^{41} a R^{46} son tal como se definen en la Reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula XII,



(FORMULA XII)

En donde L^2 representa un grupo abandonado y R^6 y L se definen en la reivindicación 1;

- (p) para compuestos de la fórmula I en el cual R^4 representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, en el cual R^4 representa $D-NH_2$ reducción de un compuesto correspondiente de la fórmula XIII.

(sigue figura fórmula XIII)

en donde R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^5 , R^6 , R^{41} a R^{46} , A, B, y D tal como se definen en la Reivindicación 1;

- (q) para compuestos de la fórmula I en los cuales R^4 representa $-D-N(R^9)C(O)NH(R^{11b})$, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en el cual R^4 representa $-D-N(R^9)H$ con un compuesto de la fórmula XIV,



En donde R^{11b} se define en la Reivindicación 1;

- (r) para compuestos de la fórmula I en el cual R^4 representa $-D-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en el cual R^4 representa $-D-NH_2$ con ácido oxálico diamida;
- (s) para compuestos de la fórmula I en el cual R^4 representa $-D-N(R^8)R^9$, en donde R^8 y R^9 son tal como se definen en la Reivindicación 1, siempre y cuando R^8 no represente H, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en el cual R^4 representa $-D-N(R^9)H$ con un compuesto de la fórmula XV,



En donde R^{8a} representa R^8 tal como se define en la Reivindicación 1, con excepción de que no representa H, y L^3 representa un grupo abandonado;

- (t) para compuestos de la fórmula I, en los cuales R^4 representa $-D-OR^7$ en donde R^7 representa C_{1-6} alquil -



E-Aril o -E-Het¹, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en la cual R⁴ representa -D-OH con un compuesto de la fórmula XVI,



(FORMULA XVI)

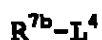
En donde R^{7a} representa CH representa C₁₋₆ alquil -E-Aril o -E-Het¹, en donde Het¹ es tal como se define en la Reivindicación 1;

- (u) para compuestos de la fórmula I en el cual R¹ representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, en el cual R⁴ representa D-OR⁷ (en el cual R⁷ representa C₁₋₆ alquil -E-Aril o -E-Het¹ reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula XVII.

(sigue figura fórmula XVII)

en donde R², R^{3a}, R^{3b}, R⁵, R⁶, R⁴¹ a R⁴⁶, A, B, y D tal como se definen en la Reivindicación 1 Y L² tal como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula XVI tal como se define arriba;

- (v) para compuestos de la fórmula I en la cual R⁴ representa -D-OR⁷ en donde R⁷ es tal como se define en la Reivindicación 1, siempre y cuando no represente H, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en la cual R⁴ representa -D-OH con un compuesto de la fórmula XVIII,



(FORMULA XVIII)

En donde R^{7b} representa R^7 tal como se define en la Reivindicación 1 salvo que no representa H y L^4 representa un grupo abandonado.

- (w) para compuestos de la fórmula I en la cual R^4 representa halo, sustitución de un compuesto correspondiente de la fórmula I en la cual R^4 representa -OH utilizando un agente halogenante adecuado;
- (x) reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula XIX,

(sigue figura XIX)

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



(FIGURA XX)

en donde L^5 representa un grupo abandonado y R^2 es el definido en la reivindicación 1;

- (y) para compuestos de la fórmula I en los cuales R^2 representa C_{1-12} alquil, cuyo grupo alquil es sustituido en el carbón C-2 (relativo a la bispidina nitrógeno) con OH o $N(H)R^{30}$ y es opcionalmente sustituido con uno o mas substitutivos tal como se especifica en la Reivindicación 1 para R^2 , reacción de un compuesto de la fórmula XIX tal como se

definió anteriormente con un compuesto de la fórmula
XXA

(sigue figura XXA)

en donde X_a representa O o N(R³⁰) y R^{2a} representa C₁₋₁₀ alquil opcionalmente sustituido con uno o mas substitutivos tal como se especifica en la Reivindicación 1 para R²;

- (z) para compuestos de la fórmula I en la cual R² representa tetrazol -5-yl, reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula I en la cual R² representa -CN con una fuente del ion azida;
- (aa) para compuestos de la fórmula I que son nitrógeno bispidina derivados de N-óxido, oxidación del correspondiente nitrógeno de bispidina de un compuesto correspondiente de la fórmula I en presencia de un agente oxidante adecuado;
- (ab) para compuestos de la fórmula I en los cuales C₁₋₄ alquil, derivados de sal de amonio cuaternario, en el cual el grupo alquil está adjunto a un nitrógeno bispidina, reacción, al nitrógeno de bispidina, de un compuesto correspondiente de la fórmula I con un compuesto de la fórmula XXI,



(FORMULA XXI)

M
10
377

en donde R^b representa C_{1-4} alquil y L^2 tal como se define anteriormente;

- (ac) conversión de un sustitutivo de R^6 en otro;
 - (ad) conversión de un grupo R^2 en otro; o
 - (ae) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I tal como se define en la Reivindicación 1.
44. Un compuesto de la fórmula II tal como se define en la Reivindicación 43, o un derivado protegido del mismo.
45. Un compuesto de la fórmula VI tal como se define en la Reivindicación 43, o un derivado protegido del mismo.
46. Un compuesto de la fórmula VII tal como se define en la Reivindicación 43, o un derivado protegido del mismo.
47. Un compuesto de la fórmula IX tal como se define en la Reivindicación 43, o un derivado protegido del mismo.
48. Un compuesto de la fórmula XI tal como se define en la Reivindicación 43, o un derivado protegido del mismo.

49. Un compuesto de la fórmula XIII tal como se define en la Reivindicación 43, o un derivado protegido del mismo.

51. Un compuesto de la fórmula XIX tal como se define en la reivindicación 43 (siempre y cuando por lo menos uno de R^{3a} , y R^{3b} , represente $N(R^{39})R^{38c}$ en donde R^{39} representa un fragmento estructural de la fórmula Ia, tal como se define en la Reivindicación 1) o un derivado protegido del mismo.

52. Un compuesto de la fórmula XXII

(sigue fórmula XXII)

en donde R^{3a} , R^{3b} , y R^{41} a R^{46} , son tal como se definen en la Reivindicación 1 (siempre y cuando por lo menos 1 de R^{3a} , y R^{3b} , represente $N(R^{39})R^{38c}$ en donde R^{39} representa un fragmento estructural de fórmula Ia tal como se define en la Reivindicación 1) o un derivado protegido del mismo.

53. Un compuesto de la fórmula XXIII

(sigue fórmula XXIII)

en donde R^2 y R^{41} a R^{46} son tal como se definen en la reivindicación 1, o un derivado protegido del mismo.
