



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

03-65392

54. TITULO

3.7-DIAZABICICLO (3.3.0) OCTANOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE

ARRITMIAS CARDIACAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61L 31/40

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

QF

SS

PETITORIO

AS: 91.389


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 085392 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03065392 00000000 Folios: 204
Fecha (NBI): 2003-07-31 16:36:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Magnus Björnsén, Fritiof Pontén, Gert Strandlund, Peder Svensson, Michael Wisternann

Dirección: AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; Nordenskiöldsgatan 12, S-413 09 Göteborg, SE; AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: SUECIA (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00152 Fecha 29-01-2002Publicación Internacional No. WO 02/060902 A1 Fecha 08-08-20028 Título (54): 3,7-DIAZABICICLO (3,3,0) OCTANOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS7 Clasificación Internacional (51) A61V 31/40, 31/402

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
OrigenSE

(32) Fecha

02-02-2001

(31) Número de Solicitud

0100326-89 Comprobante de pago No. 03-45.857Fecha 25-07-2003

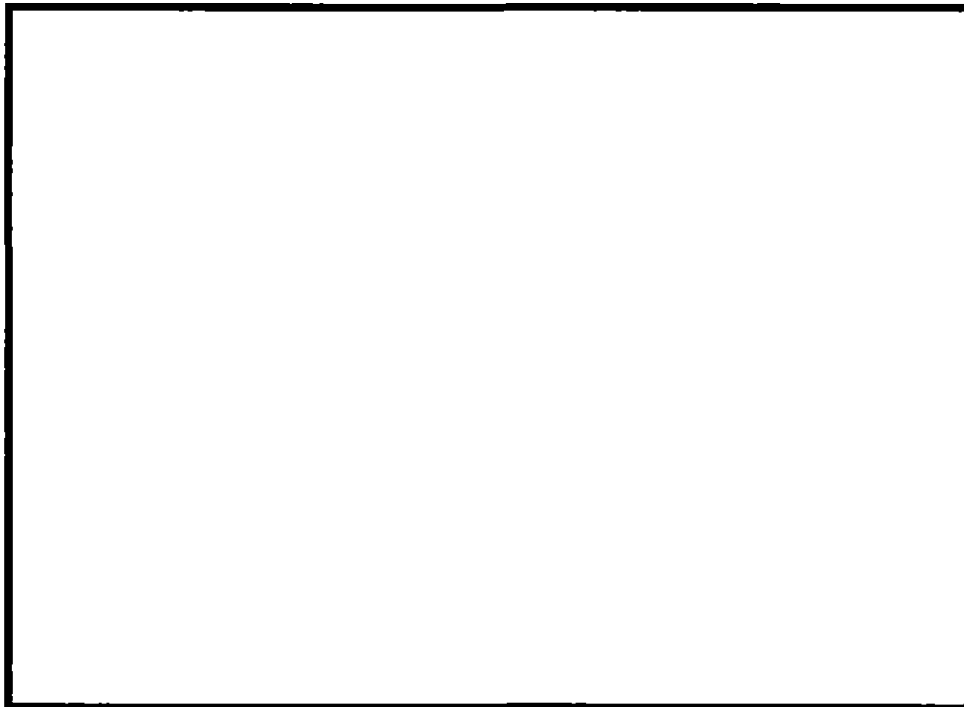
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA

C.O. 170322 de Bogotá, T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03065392 00000000 Folios: 204
Fecha (AMD): 2003-07-31 16:36:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 49,857
FECHA : JULIO 2 DE 2003

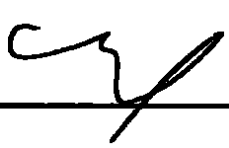
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12603001	02/07/2003	32,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

: JATOT

70104
reph mww
pww

91389
54

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/060902 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/40, 31/407, A61P 9/06

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00152

(22) International Filing Date: 29 January 2002 (29.01.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0100326-8

2 February 2001 (02.02.2001)

SE

Declarations under Rule 4.17:

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): BJÖRSNE, Mag-
nus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). PONTÉN, Fritiof [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). STRANDLUND, Gert
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). SVENSSON, Peder [SE/SE]; Nordenskiöldsgatan
12, S-413 09 Göteborg (SE). WILSTERMANN, Michael
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE).

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

Published:

— with international search report

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.0]OCTANES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

(57) Abstract: There is provided compounds of formula (I), wherein R¹ to R⁴, R^a to R^f, A and B have meanings given in the de-
scription, which are useful in the prophylaxis and in the treatment of arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias.

WO 02/060902 A1

x5

3,7-DIAZABICYCLO[3.3.0]OCTANES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

Field of the Invention

5

This invention relates to novel pharmaceutically useful compounds, in particular compounds which are useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

10 Background and Prior Art

Cardiac arrhythmias may be defined as abnormalities in the rate, regularity, or site of origin of the cardiac impulse or as disturbances in conduction which causes an abnormal sequence of activation. Arrhythmias may be classified
15 clinically by means of the presumed site of origin (i.e. as supraventricular, including atrial and atrioventricular, arrhythmias and ventricular arrhythmias) and/or by means of rate (i.e. bradyarrhythmias (slow) and tachyarrhythmias (fast)).

20 In the treatment of cardiac arrhythmias, the negative outcome in clinical trials (see, for example, the outcome of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) reported in *New England Journal of Medicine* 321, 406 (1989)) with "traditional" antiarrhythmic drugs, which act primarily by slowing the conduction velocity (class I antiarrhythmic drugs), has prompted drug
25 development towards compounds which selectively delay cardiac repolarization, thus prolonging the QT interval. Class III antiarrhythmic drugs may be defined as drugs which prolong the trans-membrane action potential duration (which can be caused by a block of outward K^+ currents or from an increase of inward ion currents) and refractoriness, without affecting cardiac
30 conduction.

One of the key disadvantages of hitherto known drugs which act by delaying repolarization (class III or otherwise) is that they all are known to exhibit a unique form of proarrhythmia known as *torsades de pointes* (turning of points), which may, on occasion be fatal. From the point of view of safety, the minimisation of this phenomenon (which has also been shown to be exhibited as a result of administration of non-cardiac drugs such as phenothiazines, tricyclic antidepressants, antihistamines and antibiotics) is a key problem to be solved in the provision of effective antiarrhythmic drugs.

10 Antiarrhythmic drugs based on bispidines (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes), are known from *inter alia* international patent applications WO 91/07405 and WO 99/31100, European patent applications 306 871, 308 843 and 665 228 and US patents 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 and 5,468,858, as well as journal articles including *inter alia*: *J. Med. Chem.* 39, 2559, (1996);
15 *Pharmacol. Res.* 24, 149 (1991); *Circulation* 90, 2032 (1994); and *Anal. Sci.* 9, 429, (1993). Compounds based on 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane are neither disclosed nor suggested in any of these documents.

Compounds based on 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane are known for use in a variety of medical applications, including, *inter alia* as: anti-migraine agents (as described in WO 98/06725 and WO 97/11945); antibiotics (as described in WO 97/10223 and WO 96/35691); neuroleptics (as described in WO 95/15327 and WO 95/13279); serotonin reuptake inhibitors (as described in WO 96/07656); thrombin inhibitors (as described in *Helvetica-Chim. Acta* 83,
25 855 (2000), *Chem. & Biol.* 4, 287 (1997) and *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 34, 1739 (1995)); and anxiolytic agents (as described in *J. Med. Chem.* 32, 1024 (1989)). Further, compounds based on 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane have been used in the treatment of, *inter alia*, gastrointestinal disorders (as described in DE 39 30 266 A1) and diseases caused by malfunction of the
30 glutaminergic system (as described in WO 01/04107).

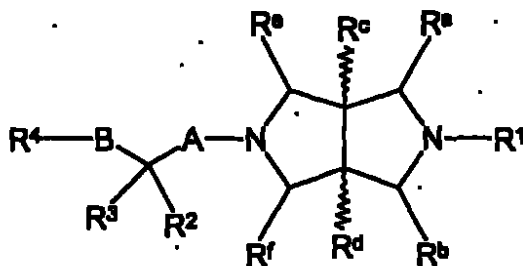
Other 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane compounds are known as chemical curiosities from *inter alia* *J. Heterocyclic. Chem.* 20, 321 (1983), *Chem. Ber.* 101, 3010 (1968), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1475 (1983), *Tetrahedron, Suppl. 8* Part I, 279 (1966) and *J. Org. Chem.* 61, 8897 (1996). Further, 3,7-bis(1-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane is known to be useful in controlling the enantioselectivity of reactions between Grignard reagents and aldehydes (as described in *Tetrahedron* 5, 569 (1994)).

10 None of the prior art documents mentioned above that relate to 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octanes disclose or provide any suggestion that the compounds disclosed therein may be useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

15 We have surprisingly found that a novel group of 3,7-diazabicyclo[3.3.0]-
octane-based compounds exhibit electrophysiological activity, preferably
class III electrophysiological activity, and are therefore expected to be useful
in the treatment of cardiac arrhythmias.

20 Disclosure of the Invention

According to the invention there is provided compounds of formula I,



25 wherein

the wavy lines represent optional relative *cis*- or *trans*- stereochemistry;

R^1 represents C_{1-12} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het¹, $-C(O)R^{5a}$,
 5 $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and $-S(O)_2R^9$), Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ or $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} to R^{5d} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, C_{1-6} alkoxy, halo, cyano, nitro, aryl, Het³
 10 and $-NHC(O)R^{10}$), aryl or Het⁴, or R^{5d} , together with R^8 , represents C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);

R^{10} represents H, C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano, aryl and $-NHC(O)R^{11}$) or
 15 aryl;

R^{11} represents H, C_{1-4} alkyl or aryl;

R^6 represents H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro and aryl), aryl,
 20 $-C(O)R^{12a}$, $-C(O)OR^{12b}$ or $-C(O)N(H)R^{12c}$;

R^{12a} , R^{12b} and R^{12c} represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, or R^{12a} and R^{12c} represent H;

25 X represents O or S;

R^7 represents, at each occurrence when used herein, aryl or C_{1-12} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, aryl, C_{1-6} alkoxy, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ and Het⁵);

30 R^{13a} and R^{13b} independently represent C_{1-6} alkyl or aryl;

27

R^8 represents, at each occurrence when used herein, H, C_{1-12} alkyl, C_{1-6} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy), -D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁶,
 5 -D-N(H)C(O)R^{14a}, -D-S(O)₂R^{13a}, -D-C(O)R^{14b}, -D-C(O)OR^{15b},
 -D-C(O)N(R^{14c})R^{14d}, or R⁸, together with R^{5d}, represents C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);

R^{14a} to R^{14d} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted
 10 and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{14c} and R^{14d} together represent C_{3-6} alkylene;

R^{15a} and R^{15b} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted
 and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo,
 15 cyano, nitro and aryl) or aryl;

D represents a direct bond or C_{1-6} alkylene;

R⁹ represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally
 substituted and/or terminated by one or more substituents selected from
 20 -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl or Het⁷;

R² represents H, halo, C_{1-6} alkyl, -E-OR¹⁶, -E-N(R¹⁷)R¹⁸ or, together with
 R³, represents =O;

R³ represents H, C_{1-6} alkyl or, together with R², represents =O;

25 R¹⁶ represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b} or
 -C(O)N(R^{20a})R^{20b};

R¹⁷ represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b},
 -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} or -C(NH)NH₂;

R¹⁸ represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl or -C(O)R^{19d};

R^{19a} to R^{19d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het^9), aryl, Het^{10} , or R^{19a} and R^{19d} independently represent H;

9 R^{20a} and R^{20b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het^{11}), aryl, Het^{12} , or together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an O atom;

E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or
10 C_{1-4} alkylene;

p represents 1 or 2;

A represents $-G-$, $-J-N(R^{21})-$ or $-J-O-$ (in which latter two groups, $N(R^{21})-$ or $O-$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

15 B represents $-Z-$, $-Z-N(R^{22})-$, $-N(R^{22})-Z-$, $-Z-S(O)_2-$, $-Z-O-$ (in which latter two groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

G represents a direct bond or C_{1-6} alkylene;

J represents C_{2-6} alkylene;

Z represents a direct bond or C_{1-4} alkylene;

20 R^{21} and R^{22} independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^4 represents aryl or Het^{13} , both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alkoxy, Het^1 , aryl,
25 $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$,
 $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$,
 $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ and (in the case of Het^{13} only) oxo;

Het^{13} represents a four- to twelve-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur;

Het¹ to Het¹² independently represent, at each occurrence when used herein, four- to twelve-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents including =O, -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};

R^{23a} to R^{23d} independently represent, at each occurrence when used herein, C₁₋₆ alkyl;

R^{24a} to R^{24p} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C₁₋₆ alkyl;

n represents, at each occurrence, 0, 1 or 2; and

15

R^a to R^f independently represent H or C₁₋₄ alkyl;

wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted;

20

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) when R³ represents H or C₁₋₄ alkyl; and

25

A represents -J-N(R²¹)- or -J-O-;

then B does not represent -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- or -N(R²²)-Z- (in which latter group -N(R²²) is attached to the carbon atom bearing R² and R³);

(b) when R² represents -E-OR¹⁶ or -E-N(R¹⁷)R¹⁸ in which E represents a direct bond, then:

30

- (i) A does not represent a direct bond, -J-N(R²¹)- or -J-O-; and
- (ii) B does not represent -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- or -N(R²²)-Z- (in which latter group -N(R²²) is attached to the carbon atom bearing R² and R³);
- 5 (c) Het¹ and Het¹³ do not represent 9-membered heterocycles that contain a fused benzene or pyridine ring; and
- (d) the compound is not:
- 3,7-bis(1-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;
- 2-(4-(7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-3-yl)butyl)-1,2-
- 10 benzisothiazol-3-one-1,1-dioxide;
- 3-methyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;
- 3-cyclohexyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;
- 3-(thiazol-2-yl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;
- 3-(2-pyrimidyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane; or
- 15 3-(5,5-dimethoxy)pentyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;

which compounds are referred to hereinafter as "the compounds of the invention".

- 20 Unless otherwise specified, alkyl groups and alkoxy groups as defined herein may be straight-chain or, when there is a sufficient number (i.e. a minimum of three) of carbon atoms, be branched-chain and/or cyclic. Further, when there is a sufficient number (i.e. a minimum of four) of carbon atoms, such alkyl and alkoxy groups may also be part cyclic/acyclic.
- 25 Such alkyl and alkoxy groups may also be saturated or, when there is a sufficient number (i.e. a minimum of two) of carbon atoms, be unsaturated and/or interrupted by one or more oxygen and/or sulfur atoms. Unless otherwise specified, alkyl and alkoxy groups may also be substituted by one or more halo, and especially fluoro, atoms.

Unless otherwise specified, alkylene groups as defined herein may be straight-chain or, when there is a sufficient number (i.e. a minimum of two) of carbon atoms, be branched-chain. Such alkylene chains may also be saturated or, when there is a sufficient number (i.e. a minimum of two) of carbon atoms, be unsaturated and/or interrupted by one or more oxygen and/or sulfur atoms. Unless otherwise specified, alkylene groups may also be substituted by one or more halo atoms.

The term "aryl", when used herein, includes C₆₋₁₀ aryl groups such as phenyl, naphthyl and the like. The term "aryloxy", when used herein includes C₆₋₁₀ aryloxy groups such as phenoxy, naphthoxy and the like. For the avoidance of doubt, aryloxy groups referred to herein are attached to the rest of the molecule *via* the O-atom of the oxy-group. Unless otherwise specified, aryl and aryloxy groups may be substituted by one or more substituents including -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl (which aryl group may not be substituted with any further aryl groups), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} (wherein Het¹, R^{23a} to R^{23d}, R^{24a} to R^{24p} and n are as hereinbefore defined). When substituted, aryl and aryloxy groups are preferably substituted by between one and three substituents.

The term "halo", when used herein, includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

25

Het (Het¹ to Het¹³) groups that may be mentioned include those containing 1 to 4 heteroatoms (selected from the group oxygen, nitrogen and/or sulfur) and in which the total number of atoms in the ring system are between five and twelve. Het (Het¹ to Het¹³) groups may be fully saturated, wholly aromatic, partly aromatic and/or bicyclic in character. Heterocyclic groups

30

that may be mentioned include benzodioxanyl, benzodioxepanyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzimidazolyl, benzomorpholinyl, benzothiophenyl, chromanyl, cinnoliny, dioxanyl, furanyl, hydantoinyl, imidazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, indolyl, isoquinoliny, isoxazolyl, maleimido, morpholinyl, oxazolyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinoliny, 3-sulfolenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, thienyl, thiochromanyl, triazolyl and the like. Values of Het¹ that may be mentioned include piperazinyl and thiazolyl. Values of Het² that may be mentioned include thiazolyl. Values of Het⁴ that may be mentioned include isoxazolyl and tetrahydropyranyl. Values of Het⁵ that may be mentioned include morpholinyl, piperazinyl and pyridinyl. Values of Het⁶ that may be mentioned include isoxazolyl and tetrahydropyranyl.

15

When a Het (Het¹ to Het¹³) group is substituted by one or more aryl and/or Het¹ group(s), that (those) said aryl and/or Het¹ substituent(s) may not itself (themselves) be substituted by any aryl and/or Het¹ group(s). Substituents on Het (Het¹ to Het¹³) groups may, where appropriate, be located on any atom in the ring system including a heteroatom. The point of attachment of Het (Het¹ to Het¹³) groups may be *via* any atom in the ring system including (where appropriate) a heteroatom, or an atom on any fused carbocyclic ring that may be present as part of the ring system. Het (Het¹ to Het¹³) groups may also be in the *N*- or *S*-oxidised form.

25

Pharmaceutically acceptable derivatives include salts and solvates. Salts which may be mentioned include acid addition salts. Pharmaceutically acceptable derivatives also include, at the 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane or (when a Het (Het¹ to Het¹³) group contains a tertiary nitrogen atom) tertiary

10

heterocyclic nitrogens, C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salts and *N*-oxides, provided that when a *N*-oxide is present:

- (a) no Het (Het¹ to Het¹³) group contains an unoxidised *S*-atom; and/or
- (b) *n* does not represent 0 when B represents -Z-S(O)_{*n*}.

5

Compounds of formula I may exhibit tautomerism. All tautomeric forms and mixtures thereof are included within the scope of the invention.

Compounds of formula I may also contain one or more asymmetric carbon atoms and may therefore exhibit optical and/or diastereoisomerism. Diastereoisomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The various stereoisomers may be isolated by separation of a racemic or other mixture of the compounds using conventional, e.g. fractional crystallisation or HPLC, techniques. Alternatively the desired optical isomers may be made by reaction of the appropriate optically active starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, for example with a homochiral acid followed by separation of the diastereomeric esters by conventional means (e.g. HPLC, chromatography over silica). All stereoisomers are included within the scope of the invention.

20

Abbreviations are listed at the end of this specification.

25 Compounds of formula I that may be mentioned include those in which:

R¹ represents C₁₋₁₂ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} and -S(O)₂R⁹), -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} or -S(O)₂R⁹;

R^{5a} to R^{5d} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, C_{1-6} alkoxy, halo, cyano, nitro, aryl, and Het³), aryl or Het⁴, or R^{5d} , together with R^8 , represents C_{3-6} alkylene (which
 5 alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);

R^7 represents, at each occurrence when used herein C_{1-12} alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, C_{1-6} alkoxy, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$
 10 and Het⁵);

R^9 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl;

R^2 represents H, halo, C_{1-6} alkyl, $-OR^{16}$, $-E-N(R^{17})R^{18}$ or, together with R^3 ,
 15 represents =O;

R^4 represents aryl or pyridyl, which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$,
 20 $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23a}$ and $-OS(O)_2R^{23d}$.

Further compounds that may be mentioned include those in which:

Het¹ and Het¹³ independently represent 4- to 8-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or
 25 sulfur, which groups are optionally substituted as hereinbefore defined.

Still further compounds that may be mentioned include those in which:

R^1 represents C_{1-12} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het¹, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5a}$,
 30 $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and $-S(O)_2R^9$), Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$,

- C(O)N(R⁵)R^{5d}, -S(O)₂R⁹, -CH₂-C(O)-(unsubstituted C₁₋₆ alkyl) or -CH₂-C(O)-(aryl) (the aryl part of which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, 5 Het¹, aryl (which aryl group may not be substituted with any further aryl groups), -N(C₁₋₆ alkyl)R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};
- R² and R³ do not together represent =O;
- 10 G does not represent a direct bond; and/or
- Het³ and Het⁴ independently represent 4- to 8-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which groups are optionally substituted as hereinbefore defined.
- 15 Preferred compounds of the invention include those in which:
the wavy lines represent relative *cis*- stereochemistry;
- R¹ represents C₁₋₈ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, optionally substituted phenyl, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ and -S(O)₂-C₁₋₆ alkyl), Het², 20 -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ or -S(O)₂R⁹;
- R^{5a} and R^{5b} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, C₁₋₄ alkoxy and halo), optionally substituted phenyl or Het⁴;
- 25 R⁷ represents, at each occurrence when used herein, C₁₋₈ alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, optionally substituted phenyl, C₁₋₄ alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} and Het⁵);
- R^{13a} and R^{13b} independently represent C₁₋₆ alkyl;

R^8 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-8} alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano and C_{1-4} alkoxy), -D-(optionally substituted phenyl), -D-Het⁶, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)- C_{1-6} alkyl or -D-C(O)OR^{15a},

5. R^{15a} and R^{15b} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano and optionally substituted phenyl) or optionally substituted phenyl;

D represents a direct bond or C_{1-3} alkylene;

10. R^9 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-5} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano and optionally substituted phenyl) or optionally substituted phenyl;

R^2 represents H, C_{1-2} alkyl, -OR¹⁶, -N(H)R¹⁷ or, together with R^3 , represents =O;

15. R^3 represents H, C_{1-2} alkyl or, together with R^2 , represents =O;

R^{16} represents H, C_{1-4} alkyl, -E-optionally substituted phenyl, -C(O)R^{19a} or -C(O)N(H)R^{20a};

R^{17} represents H, C_{1-4} alkyl, -E-optionally substituted phenyl, -C(O)R^{19a} or -C(O)OR^{19b};

20. R^{19a} and R^{19b} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl, optionally substituted phenyl or Het¹⁰;

R^{20a} represents H or C_{1-4} alkyl;

E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C_{1-2} alkylene;

25. A represents -G-;

B represents -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_x-, -Z-O- (in which latter three groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

G represents a direct bond or C_{1-5} alkylene;

Z represents a direct bond or C_{1-3} alkylene;

R^4 represents phenyl or Het^{13} , both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-4} alkoxy, optionally substituted phenyl, $-C(O)N(H)R^{24a}$, $-N(H)C(O)R^{24b}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$,
 5 $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$ and $-S(O)_2N(R^{24a})R^{24p}$;

Het^{13} represents a five- to ten-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur;

Het^1 to Het^{12} independently represent, at each occurrence when used herein, five- to ten-membered heterocyclic groups containing one or more
 10 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents including $=O$, $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, optionally substituted phenyl, $-NH_2$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(H)C(O)R^{24h}$ and $-S(O)_nR^{23e}$;

15 R^a to R^f independently represent H or C_{1-2} alkyl;

optional substituents on phenyl groups are one or more groups selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-4} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(H)C(O)R^{24h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, $-N(H)S(O)_2R^{23b}$,
 20 $-S(O)_nR^{23c}$ and $-S(O)_2N(R^{24a})R^{24p}$;

R^{23a} to R^{23c} , R^{24c} , R^{24d} , R^{24e} , R^{24h} , R^{24j} , R^{24n} and R^{24p} independently represent, at each occurrence herein, C_{1-4} alkyl;

n represents 0 or 2;

alkyl groups and alkoxy groups may be, unless otherwise specified:

- 25 (i) straight- or branched-chain or cyclic or part cyclic/acyclic;
 (ii) saturated or unsaturated;
 (iii) interrupted by one or more oxygen atoms; and/or
 (iv) substituted by one or more fluoro or chloro atoms.

30 More preferred compounds of the invention include those in which:

R^1 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, phenyl (optionally substituted by one or more of halo, cyano and C_{1-2} alkoxy), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-C(O)N(H)-C_{1-4}$ alkyl and $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl), Het^2 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ or $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl;

Het^2 represents a 5-membered heterocyclic group containing between one and four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{5a} and R^{5b} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-3} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from C_{1-2} alkoxy and halo) or phenyl (optionally substituted by one or more of halo, cyano and C_{1-2} alkoxy);

R^7 represents C_{1-6} alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, C_{1-2} alkoxy, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl and Het^5);

Het^1 and Het^5 independently represent 5- to 7-membered heterocyclic groups, which groups contain between one and four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl;

R^8 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo and C_{1-3} alkoxy), phenyl (which group is optionally substituted by one or more of $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, and $-S(C_{1-4}$ alkyl)), Het^6 or $-S(O)_2R^{15a}$;

Het^6 represents a 5- to 7-membered heterocyclic group, which group contains between one and four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which heterocyclic group is optionally substituted by one

f413

or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy;

R^{15a} represents C₁₋₄ alkyl or phenyl (which group is optionally substituted by one or more of -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy);

5 R² represents H, -OR¹⁶ or -N(H)R¹⁷;

R³ represents H or methyl;

R¹⁶ represents H, C₁₋₂ alkyl or phenyl (which group is optionally substituted by one or more of -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy);

10 R¹⁷ represents H, C₁₋₂ alkyl, -(CH₂)₀₋₁-phenyl (which group is optionally substituted by one or more of -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy), or -C(O)O-(C₁₋₄ alkyl);

A represents C₁₋₄ alkylene;

B represents -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- (in which latter three groups, Z is attached to the carbon atom bearing R² and R³);

15 Z represents a direct bond or C₁₋₂ alkylene;

R⁴ represents phenyl, which group is optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy;

R^a to R^f all represent H;

alkyl groups and alkoxy groups may be, unless otherwise specified:

- 20 (i) - straight- or branched-chain or cyclic or part cyclic/acyclic;
 (ii) saturated or unsaturated;
 (iii) interrupted by an oxygen atom; and/or
 (iv) substituted by one or more fluoro atoms.

25 Particularly preferred compounds of the invention include those in which:

R¹ represents C₁₋₃ alkyl (which alkyl group is optionally part cyclic/acyclic, interrupted by oxygen and/or substituted or terminated by one of phenyl (optionally substituted by one or more of fluoro and methoxy), Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)N(H)-C₁₋₃ alkyl and -S(O)₂-C₁₋₃ alkyl), Het²,

30 -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ or -S(O)₂-C₁₋₃ alkyl;

Het² represents a 5-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from halo, C₁₋₂ alkyl and C₁₋₂ alkoxy;

5 R^{5a} and R^{5b} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C₁₋₄ alkyl (optionally substituted or terminated by methoxy) or phenyl (optionally substituted by one or more of fluoro and methoxy);

R⁷ represents C₁₋₃ alkyl (which group is optionally unsaturated and/or substituted or terminated by one of -OH, cyano, methoxy, -SO₂-C₁₋₂ alkyl, -C(O)-C₁₋₄ alkyl and Het⁵);

10 Het¹ and Het⁵ independently represent 5- to 7-membered heterocyclic groups, which groups contain between one and three heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from C₁₋₂ alkyl, C₁₋₂ alkoxy and -C(O)-C₁₋₂ alkyl;

R⁸ represents, at each occurrence when used herein, C₁₋₃ alkyl (which group is optionally unsaturated, part cyclic/acyclic, interrupted by oxygen and/or substituted or terminated by methoxy), phenyl (which group is optionally substituted by one or more of fluoro, C₁₋₂ alkyl, C₁₋₂ alkoxy, and -S-(C₁₋₂ alkyl) (the alkyl part of which latter group is optionally substituted by one or more fluoro atoms)), Het⁶ or -S(O)₂R^{15a};

20 Het⁶ represents a 5- to 7-membered heterocyclic group, which group contains between one and three heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which heterocyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from C₁₋₂ alkyl and C₁₋₂ alkoxy;

R^{15a} represents phenyl (which group is optionally substituted by one or more of C₁₋₂ alkyl and C₁₋₂ alkoxy);

R² represents H, -OR¹⁶ or -NH₂;

R³ represents H;

15/14

R^{16} represents H or phenyl (which group is optionally substituted by one or more cyano or C_{1-2} alkoxy groups);

A represents C_{1-3} alkylene;

B represents -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- (in which latter three groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

Z represents a direct bond or CH₂;

R^4 represents phenyl, which group is substituted by at least one cyano group and which group is optionally substituted by one or two further substituents selected from cyano, halo and nitro;

alkyl groups and alkoxy groups may be, unless otherwise specified, straight- or branched-chain.

Especially preferred compounds of the invention include those in which:

R^{16} represents H or phenyl (which group is substituted by one to three methoxy groups);

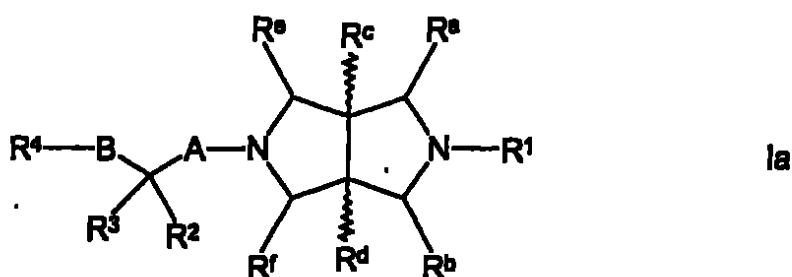
A represents C_{1-3} alkylene;

B represents -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- (in which latter three groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

Z represents a direct bond or, when R^2 represents OH or NH₂, Z represents CH₂;

R^4 represents phenyl substituted in the 4-position (relative to the group B) by cyano, and optionally substituted in the 2-position (relative to the group B) by a further cyano group.

According to a further aspect of the invention there is provided compounds of formula I which are compounds of formula Ia,



wherein

the wavy lines represent optional relative *cis*- or *trans*- stereochemistry;

5

R^1 represents C_{1-12} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het^{1a} , $-C(O)R^{5a1}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and $-S(O)_2R^9$, Het^2 , $-C(O)R^{5a2}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, $-S(O)_2R^9$ or

10 $-CH_2C(O)-(unsubstituted\ C_{1-6}\ alkyl)$;

R^{5a1} represents aryl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alkoxy, Het^1 , aryl (which

15 aryl group may not be substituted with any further aryl groups), $-N(C_{1-6}\ alkyl)R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ and $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$) or Het^{4a} ;

R^{5a2} represents H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by

20 one or more substituents selected from $-OH$, C_{1-6} alkoxy, halo, cyano, nitro, aryl, Het^{3a} and $-NHC(O)R^{10}$), aryl or Het^{4a} ;

R^{5b} to R^{5d} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, C_{1-6} alkoxy, halo, cyano, nitro, aryl, Het^3

25 and $-NHC(O)R^{10}$), aryl or Het^4 , or R^{5d} , together with R^8 , represents

1615

C₃₋₆ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C₁₋₃ alkyl groups);

R¹⁰ represents H, C₁₋₄ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano, aryl and -NHC(O)R¹¹) or

5 aryl;

R¹¹ represents H, C₁₋₄ alkyl or aryl;

R⁶ represents H, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl,

10 -C(O)R^{12a}, -C(O)OR^{12b} or -C(O)N(H)R^{12c};

R^{12a}, R^{12b} and R^{12c} represent C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, or R^{12a} and R^{12c} represent H;

15 X represents O or S;

R⁷ represents, at each occurrence when used herein, aryl or C₁₋₁₂ alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, C₁₋₆ alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} and Het⁵);

20 R^{13a} and R^{13b} independently represent C₁₋₆ alkyl or aryl;

R⁸ represents, at each occurrence when used herein, H, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₆ alkoxy (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy), -D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁶, -D-N(H)C(O)R^{14a}, -D-S(O)₂R^{14b}, -D-C(O)R^{14c}, -D-C(O)OR^{14d}, -D-C(O)N(R^{14e})R^{14d}, or R⁸, together with R^{5d}, represents C₃₋₆ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C₁₋₃ alkyl groups);

- R^{14a} to R^{14d} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{14c} and R^{14d} together represent C_{3-6} alkylene;
- 5 R^{15a} and R^{15b} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl;
- D represents a direct bond or C_{1-6} alkylene;
- 10 R^9 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl or Het⁷;
- R^2 represents H, halo, C_{1-6} alkyl, -E-OR¹⁶ or -E-N(R¹⁷)R¹⁸;
- 15 R^3 represents H or C_{1-6} alkyl;
- R^{16} represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b} or -C(O)N(R^{20a})R^{20b};
- R^{17} represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} or -C(NH)NH₂;
- 20 R^{18} represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl or -C(O)R^{19d};
- R^{19a} to R^{19d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het⁹), aryl, Het¹⁰, or R^{19a} and R^{19d} independently represent H;
- 25 R^{20a} and R^{20b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het¹¹), aryl, Het¹², or together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an O atom;
- E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or
- 30 C_{1-4} alkylene;

p represents 1 or 2;

A represents -G-, -J-N(R²¹)- or -J-O- (in which latter two groups, N(R²¹)- or O- is attached to the carbon atom bearing R² and R³);

5 B represents -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (in which latter two groups, Z is attached to the carbon atom bearing R² and R³);

G represents C₁₋₆ alkylene;

J represents C₂₋₆ alkylene;

Z represents a direct bond or C₁₋₄ alkylene;

10 R²¹ and R²² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

R⁴ represents aryl or Het¹³, both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl,
15 -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h},
-N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d},
-S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} and (in the case of Het¹³ only) oxo;

Het¹³ represents a four- to eight-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur;

20

Het¹ to Het¹² independently represent, at each occurrence when used herein, four- to twelve-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents
25 including =O, -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c},
-C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k},
-N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};

Het^{1a}, Het^{3a} and Het^{4a} independently represent, at each occurrence when used herein, four- to eight-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents
 5 including =O, -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};

10 R^{23a} to R^{23d} independently represent, at each occurrence when used herein, C₁₋₆ alkyl;

R^{24a} to R^{24p} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C₁₋₆ alkyl;

n represents, at each occurrence, 0, 1 or 2; and

15 R^a to R^f independently represent H or C₁₋₄ alkyl;

wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted;

20 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) when R³ represents H or C₁₋₄ alkyl; and

25 A represents -J-N(R²¹)- or -J-O-;

then B does not represent -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- or -N(R²²)-Z- (in which latter group -N(R²²) is attached to the carbon atom bearing R² and R³); and

(b) when R² represents -E-OR¹⁶ or -E-N(R¹⁷)R¹⁸ in which E represents a
 30 direct bond, then:

7 17

- (i) A does not represent $-J-N(R^{21})-$ or $-J-O-$; and
- (ii) B does not represent $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ or $-N(R^{22})-Z-$ (in which latter group $-N(R^{22})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

5

which compounds are also referred to hereinafter as "the compounds of the invention".

Preferred compounds of formula Ia include (where appropriate) the preferred
10 compounds of formula I, as defined above.

Preferred compounds of formula Ia also include those in which:

R^1 represents C_{1-2} alkyl (substituted or terminated by a Het^{1a} or $-C(O)R^{5a1}$ group) $-C(O)R^{5a2}$, or $-CH_2C(O)-$ (unsubstituted C_{1-4} alkyl);

15 R^{5a1} represents phenyl (which latter group is substituted by one or two substituents selected from halo and C_{1-3} alkoxy)

R^{5a2} represents H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from C_{1-3} alkoxy and halo) or Het^{4a} ;

G represents C_{1-4} alkylene;

20 Het^{13} represents a five- or six-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur;

Het^{1a} , Het^{3a} and Het^{4a} independently represent, at each occurrence when used herein, five- or six-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which

25 heterocyclic groups are optionally substituted by one to three substituents selected from $=O$, $-cyano$, halo, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, $-N(H)R^{24a}$, $-C(O)R^{24a}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24a}$, $-N(R^{24a})C(O)R^{24b}$ and $-S(O)_nR^{23c}$.

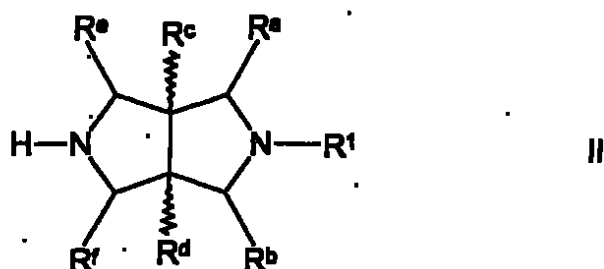
Preferred compounds of the invention include the compounds of the Examples disclosed hereinafter.

Preparation

5

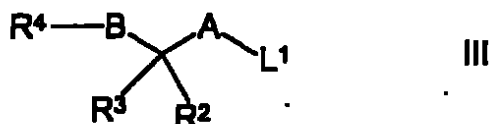
According to the invention there is also provided a process for the preparation of compounds of formula I which comprises:

(a) reaction of a compound of formula II,



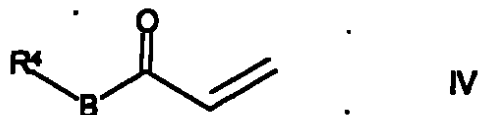
10

wherein R¹ and Rᵃ to Rᶜ are as hereinbefore defined, with a compound of formula III,



wherein L¹ represents a leaving group (e.g. mesylate, tosylate or halo) and
 15 R², R³, R⁴, A and B are as hereinbefore defined, for example at between -10°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine or K₂CO₃) and an appropriate organic solvent (e.g. dichloromethane, acetonitrile or DMSO);

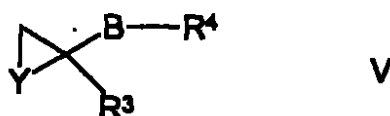
20 (b) for compounds of formula I in which A represents C₂ alkylene and R² and R³ together represent =O, reaction of a corresponding compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula IV,



18

wherein R^4 and B are as hereinbefore defined, for example at room temperature in the presence of a suitable organic solvent (e.g. ethanol);

- (c) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and R^2 represents $-\text{OH}$ or $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$, reaction of a corresponding compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula V,



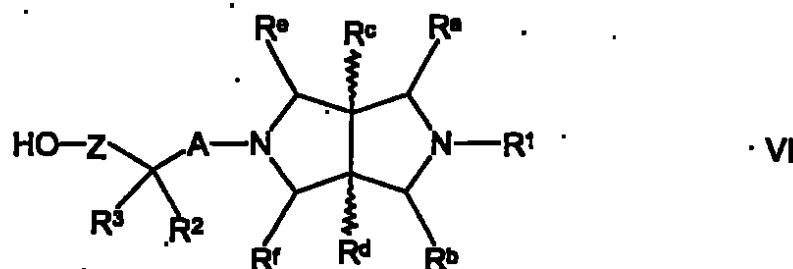
- wherein Y represents O or $\text{N}(\text{R}^{17})$ and R^3 , R^4 , R^{17} and B are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. 60°C to reflux) in the presence of a suitable solvent (e.g. a lower alkyl alcohol (e.g. IPA), acetonitrile, or a mixture of a lower alkyl alcohol and water);

- (d) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene, B represents C_{1-4} alkylene and R^2 and R^3 both represent H, reduction of a corresponding compound of formula I in which R^2 and R^3 together represent $=\text{O}$, in the presence of a suitable reducing agent and under appropriate reaction conditions, for example by activating the relevant $\text{C}=\text{O}$ group using an appropriate agent (such as tosylhydrazine) in the presence of a suitable reducing agent (e.g. sodium borohydride or sodium cyanoborohydride) and an appropriate organic solvent (e.g. a lower (e.g. C_{1-6}) alkyl alcohol);

- (e) for compounds of formula I in which R^2 and R^3 both represent H and (1) A represents a single bond or $-\text{J}-\text{N}(\text{R}^{21})$ and B represents C_{1-4} alkylene, or (2) A represents C_{1-6} alkylene and B represents $\text{N}(\text{R}^{22})$ or $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{Z}-$ (in which latter group $-\text{N}(\text{R}^{22})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3), reduction of a corresponding compound of formula I in which R^2 and R^3 together represent $=\text{O}$, in the presence of a suitable reducing agent (e.g. LiAlH_4) and an appropriate solvent (e.g. THF);

(f) for compounds of formula I in which A represents C₁₋₆ alkylene, B represents a direct bond, C₁₋₄ alkylene, -Z-N(R²²)-, -Z-S(O)_n- or -Z-O- (in which latter three groups Z represents C₁₋₄ alkylene), R² represents OH and R³ represents H, reduction of a corresponding compound of formula I in which R² and R³ together represent =O, in the presence of a suitable reducing agent (e.g. NaBH₄) and an appropriate organic solvent (e.g. THF);

(g) for compounds of formula I in which B represents -Z-O-, reaction of a compound of formula VI,



wherein R¹, R², R³, R^a to R^f, A and Z are as hereinbefore defined, with a compound of formula VII,



in which R⁴ is as hereinbefore defined, for example under Mitsunobu-type conditions e.g. at between ambient (e.g. 25°C) and reflux temperature in the presence of a tertiary phosphine (e.g. tributylphosphine or triphenylphosphine), an azodicarboxylate derivative (e.g. diethylazodicarboxylate or 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine) and an appropriate organic solvent (e.g. dichloromethane or toluene);

(h) for compounds of formula I in which B represents -Z-O-, reaction of a compound of formula VI, as hereinbefore defined, with a compound of formula VIII,

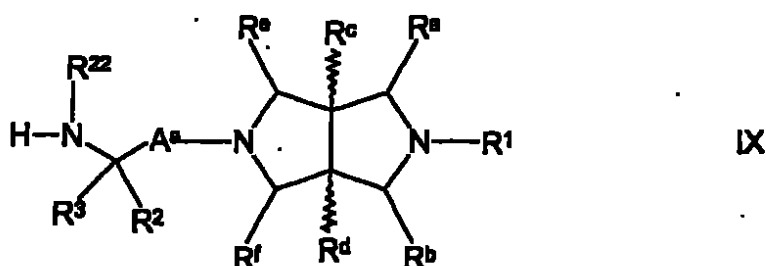


wherein L² represents a leaving group such as halo, alkanesulfonate, perfluoroalkanesulfonate or arenesulfonate, and R⁴ is as hereinbefore defined,

for example under conditions known to those skilled in the art (e.g. when R^4 represents 2- or 4-pyridyl, reaction at between 10°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (such as sodium hydride) and an appropriate solvent (such as *N,N*-dimethylformamide));

5

(i) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene and B represents $-N(R^{22})-Z-$ (wherein the group $-N(R^{22})-$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3), reaction of a compound of formula IX,



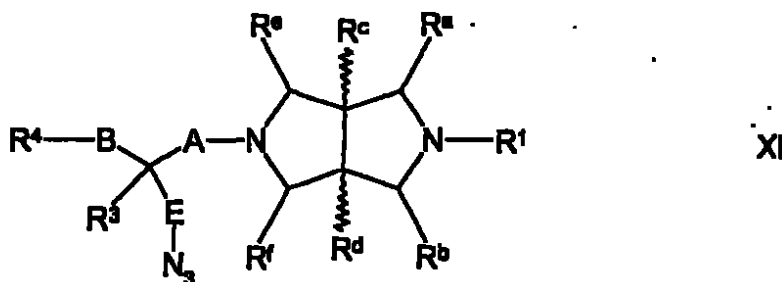
10 wherein A^5 represents C_{1-6} alkylene and R^1, R^2, R^3, R^{22} and R^5 to R^9 are as hereinbefore defined with a compound of formula X,



wherein L^2, R^4 and Z are as hereinbefore defined, for example at 40°C in the presence of a suitable organic solvent (e.g. acetonitrile);

15

(j) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-NH_2$, reduction of a corresponding compound of formula XI,



wherein R^1, R^3, R^4, R^5 to R^9, A, B and E are as hereinbefore defined, for example by hydrogenation at a suitable pressure in the presence of a

20

suitable catalyst (e.g. palladium on carbon) and an appropriate solvent (e.g. a water-ethanol mixture);

- (k) for compounds of formula I in which R^2 represents
 5 $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents $-E-N(R^{18})H$ with a compound of formula XII,



wherein R^{20a} is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a suitable solvent (e.g. benzene);

10

- (l) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents $-E-NH_2$ with oxalic acid diamide, for example at between -10 and 25°C in the presence of a suitable coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), an appropriate activating agent (e.g. 1-hydroxybenzo-
 15 triazole), a suitable base (e.g. triethylamine) and a reaction-inert organic solvent (e.g. DMF);

- (m) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-N(R^{17})R^{18}$,
 20 wherein R^{17} and R^{18} are as hereinbefore defined, provided that R^{17} does not represent H, reaction of a corresponding compound of formula I, in which R^2 represents $-D-N(H)R^{18}$ with a compound of formula XIII,



- wherein R^{17a} represents R^{17} as hereinbefore defined except that it does not
 25 represent H, and L^3 represents a leaving group such as halo (e.g. chloro or bromo), *p*-nitrophenolate, C_{1-4} alkoxide, C_{1-4} alkylthiolate, $-OC(O)R^{19a}$, $-OC(O)OR^{19b}$, or $-OS(O)_2R^{19c}$, wherein R^{19a} to R^{19c} are as hereinbefore defined, for example under conditions that are well known to those skilled in the art;

27B

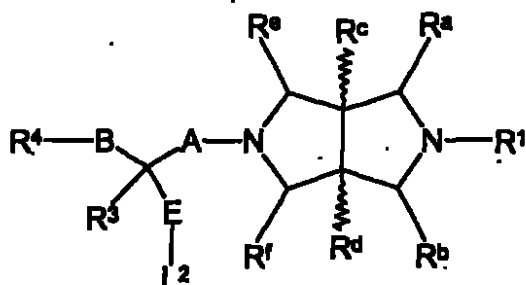
(n) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-OR^{16}$ in which R^{16} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁸, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents $-E-OH$ with a compound of formula XIV,



XIV

wherein R^{16a} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁸, wherein Het⁸ is as hereinbefore defined, for example at between ambient (e.g. 25°C) and reflux temperature, under Mitsunobu-type conditions (i.e. in the presence of e.g. triphenylphosphine, an azodicarboxylate derivative (e.g. 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine) and a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane));

(o) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-OR^{16}$ (in which R^{16} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁸), reaction of a corresponding compound of formula XV;



XV

wherein L^2 , R^1 , R^3 , R^4 , R^a to R^f , A , B and E are as hereinbefore defined with a compound of formula XIV as hereinbefore defined, for example at between ambient (e.g. 25°C) and reflux temperature, under Williamson-type conditions (i.e. in the presence of an appropriate base (e.g. KOH or NaH) and a suitable organic solvent (e.g. dimethylsulfoxide or DMF));

(p) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-OR^{16}$, wherein R^{16} is as hereinbefore defined, provided that it does not represent H,

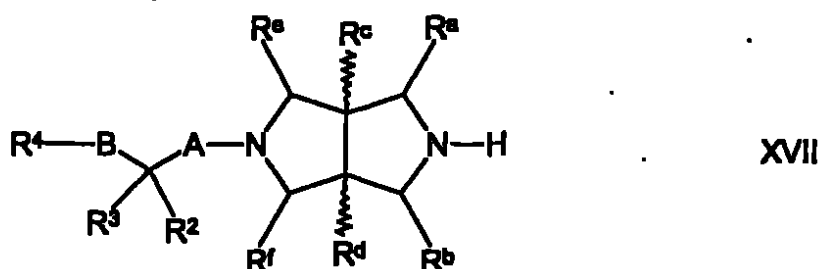
reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents -E-OH with a compound of formula XVI,



wherein R^{16b} represents R^{16} as hereinbefore defined, except that it does not represent H, and L^4 represents a leaving group such as OH, halo, alkane-sulfonate, arenesulfonate or $-OC(O)R^{19a}$, wherein R^{19a} is as hereinbefore defined, for example at between room and reflux temperature, optionally in the presence of a reaction-inert organic solvent (e.g. THF or CH_2Cl_2), a suitable base (e.g. triethylamine or K_2CO_3) and/or an appropriate coupling agent (e.g. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, optionally combined with a suitable catalyst such as 4-dimethylaminopyridine) (for example, when R^{16b} represents $-C(O)R^{19a}$ and L^4 represents OH, this reaction may be performed at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, an appropriate catalyst such as 4-(dimethylamino)pyridine and a solvent such as THF);

(q) for compounds of formula I in which R^2 represents halo, substitution of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents -OH, using an appropriate halogenating agent (e.g., for compounds in which R^2 represents fluoro, reaction with (diethylamino)sulfur trifluoride);

(r) reaction of a corresponding compound of formula XVII,



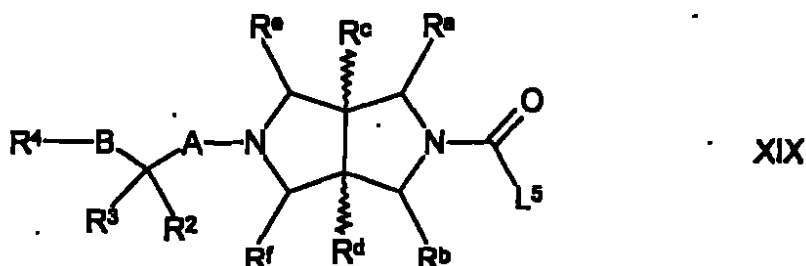
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^a to R^f , A and B are as hereinbefore defined, with a compound of formula XVIII,



XVIII

wherein L^5 represents a leaving group such as halo, OH, alkanesulfonate, perfluoroalkanesulfonate, arenesulfonate, imidazole, $R^{25}O-$ (wherein R^{25} represents, for example, C_{1-10} alkyl or aryl, which groups are optionally substituted by one or more halo or nitro groups) $-OC(O)R^{5a}$, $-OC(O)OR^7$ or $-OS(O)_2R^9$, and R^1 , R^{5a} , R^7 and R^9 are as hereinbefore defined, for example at between -10°C and reflux temperature, optionally in the presence of a suitable solvent (e.g. CHCl_3 , CH_3CN , 2-propanol, diethyl ether, CH_2Cl_2 , DMSO, DMF, THF, toluene, or mixtures thereof) and/or an appropriate base (e.g. K_2CO_3 , pyridine or triethylamine);

(s) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)XR^7$ or $-C(O)N(R^6)R^{5d}$, reaction of a compound of formula XIX,



XIX

wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^6 to R^f , A, B and L^5 are as hereinbefore defined, with a compound of formula XX,



XX

wherein R^{26} represents $-XR^7$ or $-N(R^6)R^{5d}$ and R^{5d} , R^7 , R^6 and X are as hereinbefore defined, for example under conditions described hereinbefore (process step (r));

(t) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)N(H)R^8$, reaction of a corresponding compound of formula XVII, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXI,



XXI

wherein R^8 is as hereinbefore defined, for example at between 0°C and reflux temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. dichloromethane), or *via* solid phase synthesis under conditions known to those skilled in the art;

5

(u) for compounds of formula I in which R^1 represent C_{1-12} alkyl, which alkyl group is substituted at the C-2 carbon (relative to the bispidine nitrogen) with OH or $N(H)R^6$, and is otherwise optionally substituted with one or more further substituents as specified hereinbefore for R^1 , reaction of
10 a corresponding compound of formula XVII, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXII,



wherein Y^a represents O or $N(R^6)$, R^{1a} represents C_{1-10} alkyl, optionally substituted with one or more substituents as specified hereinbefore for R^1
15 and R^6 is as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for preparation of compounds of formula I (process step (c));

(v) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)OR^7$ and R^a and/or R^b represent C_{1-4} alkyl, reaction of a corresponding compound of
20 formula I in which R^1 represents $-C(O)OR^7$ and R^a and R^b represent H with one or more equivalents of a compound of formula XXIII,



wherein R^{27} represents C_{1-4} alkyl and L^2 is as hereinbefore defined, in the presence of an appropriate strong base (i.e. a base capable of deprotonating
25 the 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane ring at the position α -to the nitrogen bearing the $-C(O)OR^7$ group (e.g. butyllithium)), for example at between -80°C and room temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine, THF or mixtures thereof);

(w) for compounds of formula I which are 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane-nitrogen *N*-oxide derivatives, oxidation of the corresponding 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane nitrogen of a corresponding compound of formula I, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. *m*CPBA), for example at 0°C
5 in the presence of a suitable organic solvent (e.g. DCM);

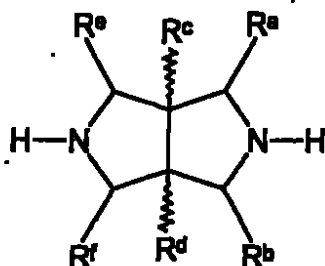
(x) for compounds of formula I which are C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane nitrogen, reaction, at the 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane
10 nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XXIII, as hereinbefore defined, for example at room temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. DMF), followed by purification (using e.g. HPLC) in the presence of a suitable counter-ion provider (e.g. NH₄OAc);

15

(y) conversion of one substituent on R⁴ to another using techniques well known to those skilled in the art; or

(z) conversion of one R¹ group to another using techniques well known to
20 those skilled in the art.

Compounds of formula II may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXIV,



XXIV

wherein R^a to R^f are as hereinbefore defined, with a compound of formula XVIII as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (r)).

5 Compounds of formula III may be prepared by standard techniques. For example, compounds of formula III in which:

- (1) B represents $-Z-O-$ may be prepared by coupling a compound of formula VII, as hereinbefore defined, to a compound of formula XXV,



10 wherein R^2 , R^3 , A, Z and L^1 are as hereinbefore defined, and the two L^1 groups may be the same or different; or

- (2) B represents $-N(R^{22})-Z-$ (wherein $N(R^{22})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3) and R^2 and R^3 together represent $=O$ may be prepared by coupling a compound of formula XXVI



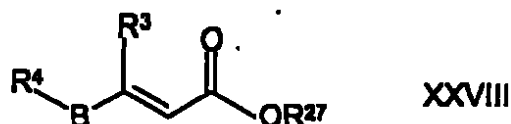
wherein R^4 , R^{22} and Z are as hereinbefore defined, to a compound of formula XXVII,



20 wherein L^6 represents a suitable leaving group (e.g. $-OH$ or halo) and A and L^1 are as hereinbefore defined;

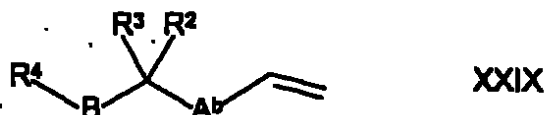
in both cases, under conditions which are well known to those skilled in the art.

25 Compounds of formula III in which A represents C_2 alkylene and R^2 represents $-OR^{16}$, in which R^{16} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁸ may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XIV, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXVIII,



wherein R^3 , R^4 , R^{27} and B are as hereinbefore defined, for example at between ambient temperature (e.g. 25°C) and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. potassium carbonate) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile), followed by conversion of the ester functionality to a $-CH_2-L^1$ group (in which L^1 is as hereinbefore defined), under conditions that are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula III in which A represents C_{2-6} alkylene may be prepared by reduction of a corresponding compound of formula XXIX,



wherein A^b represents a direct bond or C_{1-4} alkylene, and R^2 , R^3 , R^4 and B are as hereinbefore defined, with a suitable borane or borane-Lewis base complex (e.g. borane-dimethyl sulfide) in the presence of an appropriate solvent (e.g. diethyl ether, THF, or a mixture thereof), followed by oxidation of the resulting borane adduct with a suitable oxidising agent (e.g. sodium perborate) and then conversion of the resulting OH group to an L^1 group under conditions known to those skilled in the art.

Compounds of formula III in which A represents C_{1-6} alkylene and B represents $-Z-N(R^{22})-$ (in which latter case Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3) may be prepared by coupling a compound of formula VIII, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXX,

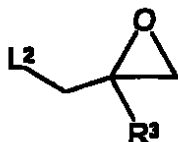


wherein A^a , Z, R^2 , R^3 and R^{22} are as hereinbefore defined, for example at between room and reflux temperature, optionally in the presence of a suitable solvent and/or an appropriate base, followed by conversion of the OH group to an L^1 group under conditions known to those skilled in the art.

Compounds of formula III in which B represents $-Z-S(O)-$ or $-Z-S(O)_2-$ may be prepared by oxidation of corresponding compounds of formula III in which B represents $-Z-S-$, wherein Z is as hereinbefore defined, in the presence of an appropriate amount of a suitable oxidising agent (e.g. *m*CPBA) and an appropriate organic solvent.

Compounds of formula V may be prepared in accordance with techniques that are known to those skilled in the art. For example, compounds of formula V in which:

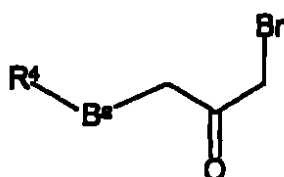
- (1) B represents $-CH_2O-$ and Y represents O may be prepared by reaction of a compound of formula VII, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXXI



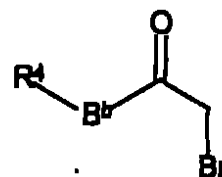
XXXI

wherein R^3 and L^2 are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 60°C and reflux temperature) in the presence of a suitable base (e.g. potassium carbonate or NaOH) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or toluene/water), or as otherwise described in the prior art.

- (2) R^3 represents H, B represents a direct bond, C_{1-4} alkylene, $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_n-$ or $-Z-O-$ (in which, in each case, the group Z represents C_{1-4} alkylene attached to the carbon atom bearing R^3) and Y represents O may be prepared by reduction of a compound of formula XXXIIA or XXXIIB,



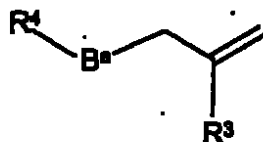
XXXIIA



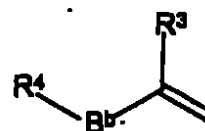
XXXIIB

wherein B^a represents $-Z^a-N(R^{22})$, $-Z^a-S(O)_n$ or $-Z^a-O$ (in which, in each case, the group Z^a represents a direct bond or C_{1-3} alkylene attached to the carbon atom bearing R^3), B^b represents a direct bond or C_{1-4} alkylene, and R^4 , R^{22} and n are as hereinbefore defined, for example at between -15°C and room temperature in the presence of a suitable reducing agent (e.g. NaBH_4) and an appropriate organic solvent (e.g. THF), followed by an internal displacement reaction in the resultant intermediate, for example at room temperature in the presence of a suitable base (e.g. potassium carbonate) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile);

- (3) B represents a direct bond, C_{1-4} alkylene, $-Z-N(R^{22})$, $-Z-S(O)_2$ or $-Z-O$ (in which, in each case, the group Z represents C_{1-4} alkylene attached to the carbon atom bearing R^3) and Y represents O may be prepared by oxidation of a compound of formula XXXIIIA or XXXIIB,



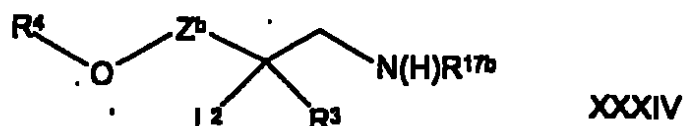
XXXIIIA



XXXIIB

wherein R^3 , R^4 and B^b are as hereinbefore defined, and B^a is as hereinbefore defined except that n represents 2, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. $m\text{CPBA}$), for example by refluxing in the presence of a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane); or

- (4) B represents -Z-O-, in which group Z represents C₁₋₄ alkylene attached to the carbon atom bearing R³, and Y represents -N(R¹⁷), wherein R¹⁷ represents -C(O)OR^{19b} or -S(O)₂R^{19c}, may be prepared by cyclisation of a compound of formula XXXIV,



5

wherein R^{17b} represents -C(O)OR^{19b} or -S(O)₂R^{19c}, Z^b represents C₁₋₄ alkylene and R³, R⁴, R^{19b}, R^{19c} and L² are as hereinbefore defined, for example at between 0°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydroxide), an appropriate solvent (e.g. dichloromethane, water, or a mixture thereof) and, if necessary, a phase transfer catalyst (such as tetrabutylammonium hydrogensulfate).

10

Compounds of formula VI, IX, XI and XV may be prepared in a similar fashion to compounds of formula I (see, for example process steps (a) to (c)).

15

Compounds of formula XI may alternatively be prepared by reaction of corresponding compounds of formula I in which R² represents -E-OH with a compound of formula XXXV,

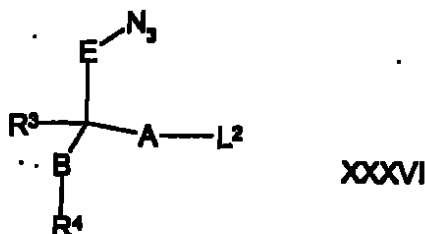


wherein R^{2a} represents C₁₋₄ alkyl or aryl (which two groups are optionally substituted by one or more substituents selected from C₁₋₄ alkyl, halo and nitro), for example at between -10 and 25°C in the presence of a suitable solvent (e.g. dichloromethane), followed by reaction with a suitable source of the azide ion (e.g. sodium azide), for example at between ambient and reflux temperature in the presence of an appropriate solvent (e.g. N,N-dimethylformamide) and a suitable base (e.g. sodium hydrogencarbonate).

25

26 25

Compounds of formula XI may also be prepared by reaction of a compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXXVI,



wherein R^3 , R^4 , A, B, E and L^2 are as hereinbefore defined, for example under analogous conditions to those described hereinbefore for the synthesis of compounds of formula I (process step (a)).

Compounds of formula XV may alternatively be prepared by replacement of the -OH group of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents -E-OH with an L^2 group under conditions that are known to those skilled in the art.

Compounds of formula XVII may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXIV, as hereinbefore defined, with a compound of formula III, as hereinbefore defined, for example under analogous conditions to those described hereinbefore for the synthesis of compounds of formula I (process step (a)).

Compounds of formula XVII in which A represents C_2 alkylene and R^2 and R^3 together represent =O may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXIV, as hereinbefore defined, with a compound of formula IV, as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (b)).

Compounds of formula XVII in which A represents CH_2 and R^2 represents -OH or -N(H) R^{17} may be prepared by reaction of a corresponding

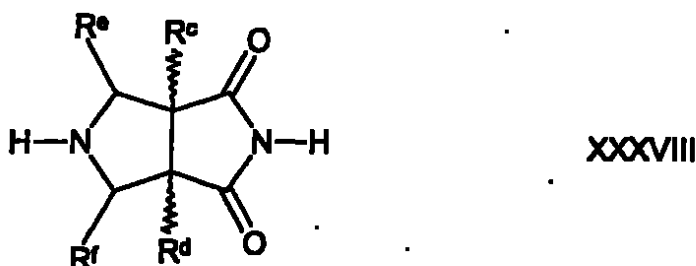
compound of formula XXIV, as hereinbefore defined, with a compound of formula V as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (o)).

- 5 Compounds of formula XIX may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXXVII,



- wherein L^5 is as hereinbefore defined, and in which the two L^5 groups may be
 10 the same or different, for example at between 0°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine or potassium carbonate) and an appropriate organic solvent (e.g. toluene or dichloromethane).

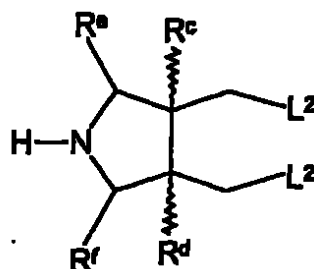
- Compounds of formula XXIV in which R^a and R^b both represent H may be
 15 prepared by reduction of a corresponding compound of formula XXXVIII,



- or an N-protected derivative thereof, wherein R^e to R^f are as hereinbefore defined, for example at between room and reflux temperature in the presence of a suitable reducing agent (e.g. $LiAlH_4$) and an appropriate
 20 organic solvent (e.g. THF).

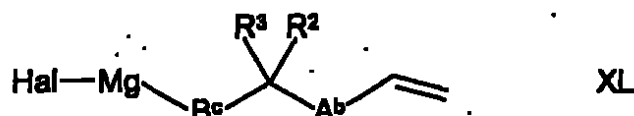
Compounds of formula XXIV in which R^a and R^b both represent H may alternatively be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXXIX,

2/26



XXXIX

- or an N-protected derivative thereof, wherein R^c to R^f and L^2 are as hereinbefore defined, with ammonia or a protected derivative thereof (e.g. benzylamine), for example under conditions as described in International Patent Application WO 96/07656, the disclosures in which document are hereby incorporated by reference (e.g. at between room and reflux temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. a lower alkyl alcohol (such as methanol) or DMF)).
- 10 The compound of formula XXIV in which R^c and R^d both represent methyl and R^a , R^b , R^e and R^f all represent H may alternatively be prepared according to the procedure described in *J. Org. Chem.* 61, 8897 (1996), the disclosures of which document are hereby incorporated by reference.
- 15 Compounds of formula XXIX in which B represents C_{1-4} alkylene may be prepared by coupling a compound of formula XL,

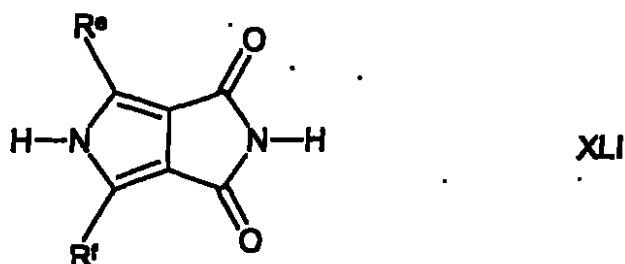


XL

- wherein B^c represents C_{1-4} alkylene, Hal represents chloro, bromo or iodo, and A^b , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined, with a compound of formula
- 20 VIII, as hereinbefore defined, for example at between -25°C and room temperature in the presence of a suitable zinc(II) salt (e.g. anhydrous ZnBr_2), an appropriate catalyst (e.g. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ or $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$) and a reaction-inert organic solvent (e.g. THF, toluene or diethyl ether).

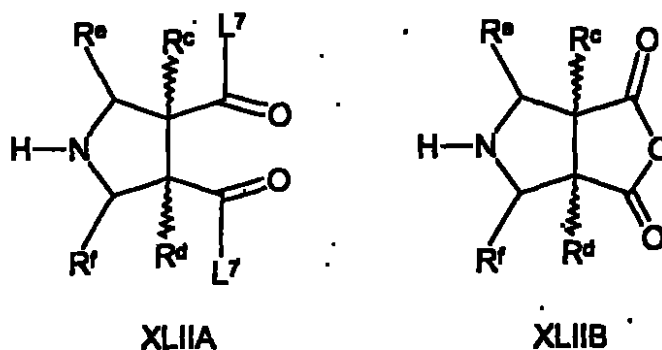
Compounds of formula XXXVI may be prepared in analogous fashion to compounds of formula XI (i.e. from the corresponding alcohol).

Compounds of formula XXXVIII in which R^e and R^d both represent H may be prepared by reduction of corresponding compound of formula XLI,



or an N-protected or N,N'-diprotected derivative thereof, for example as described in *J. Heterocyclic Chem.* 20, 321 (1983), the disclosures in which document are hereby incorporated by reference (e.g. hydrogenation at elevated pressure (e.g. 25 to 35 kPa) in the presence of a suitable catalyst (e.g. palladium on carbon) and a suitable solvent (e.g. glacial acetic acid)).

Compounds of formula XXXVIII may alternatively be prepared by coupling a compound of formula XLIIA or XLIIIB,

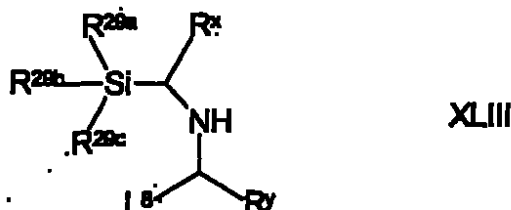


or an N-protected derivative thereof, wherein L^7 represents a leaving group (such as halo or -OH) and R^e to R^f are as hereinbefore defined, with ammonia or a protected derivative thereof (e.g. benzylamine), for example under conditions that are well known to those skilled in the art (e.g. where the reactant is a compound of formula XLIIIB, reaction may be performed at

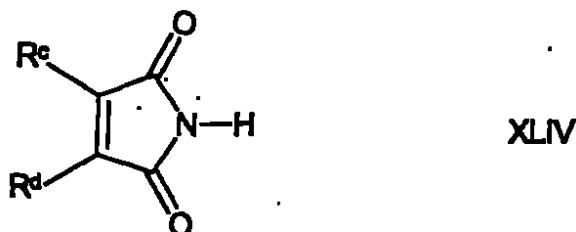
between room and reflux temperature in the presence of a suitable solvent (such as THF), followed by cyclisation of the resultant amide intermediate under conditions that are well known to those skilled in the art (e.g. by reaction with a dehydrating agent such as SOCl_2).

5

Compounds of formula XXXVIII may also be prepared by reaction of a compound of formula XLIII,

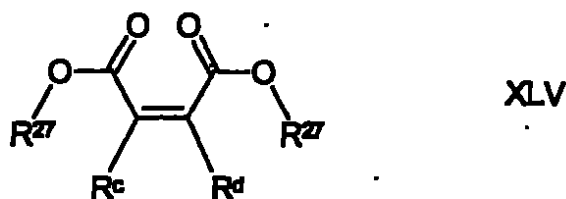


or an N-protected (e.g. N-benzyl) derivative thereof, wherein L^8 represents a suitable leaving group (such as lower alkoxy (e.g. methoxy) or cyano), R^{29a} to R^{29c} independently represent C_{1-6} alkyl or phenyl, R^x represents R^e or R^f , R^y represents R^f or R^e (as appropriate), and R^e and R^f are as hereinbefore defined, with a compound of formula XLIV,



15 or an N-protected (e.g. N-benzyl) derivative thereof, wherein R^e and R^d are as hereinbefore defined, for example under conditions identical or analogous to those described in International Patent Application WO 97/11945 and *Tetrahedron* 41(17), 3529 (1985), the disclosures in which documents are hereby incorporated by reference (e.g. at between room and reflux
20 temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. dichloromethane) and an appropriate catalyst (e.g. an acid such as trifluoroacetic acid or a source of the fluoride ion such as tetrabutylammonium fluoride or silver fluoride)).

Compounds of formula XXXIX may be prepared by reaction of a diester of a maleic acid, such as a compound of formula XLV,



wherein R^{27} , R^c and R^d are as hereinbefore defined, with a compound of formula XLVI,

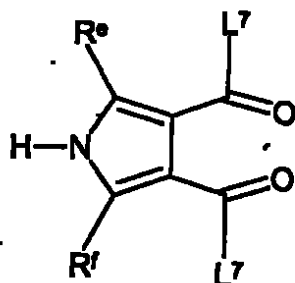


wherein R^x is as hereinbefore defined, in the presence of a compound of formula XLVII,

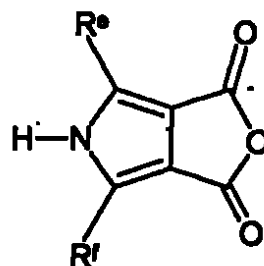


wherein R^y is as hereinbefore defined, for example under conditions identical or analogous to those described in International Patent Applications WO 96/07656 and WO 95/15327, the disclosures in which documents are hereby incorporated by reference, followed by conversion of the two $-C(O)OR^{27}$ groups in the resultant intermediate to $-CH_2-L^2$ groups under conditions that are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula XLI may be prepared by coupling of a compound of formula XLVIIIA or XLVIIIB,



XLVIIIA



XLVIIIB

or an N-protected (e.g. N-benzyl) derivative thereof, wherein R^e , R^f and L^7 are as hereinbefore defined, with ammonia or a protected derivative thereof

(e.g. benzylamine), for example under conditions as described herein in respect of the preparation of compounds of formula XXXVIII, followed by cyclisation of the resultant amide intermediate under conditions known to those skilled in the art.

5

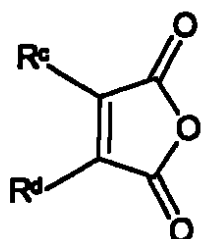
Compounds of formula XLIIA may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XLV with either:

10 (1) a compound of formula XLIII, as hereinbefore defined, or an N-protected (e.g. N-benzyl) derivative thereof, for example under conditions as described hereinbefore in respect of the preparation of compounds of formula XXXVIII, followed by conversion of the two -C(O)OR²⁷ groups in the resultant intermediate to -C(O)L⁷ groups under conditions well known to those skilled in the art (e.g. for compounds of
15 formula XLIIA in which L⁷ represents OH, hydrolysis in the presence of an alkali metal base (such as KOH) and a suitable solvent (e.g. ethanol, water or mixtures thereof)); or

20 (2) a compound of formula XLVI, as hereinbefore defined, in the presence of a compound of formula XLVII, as hereinbefore defined, for example under conditions as described hereinbefore in respect of the preparation of compounds of formula XXXIX, followed by conversion of the two -C(O)OR²⁷ groups in the resultant intermediate to -C(O)L⁷ groups under conditions well known to those skilled in the art.

25

Compounds of formula XLIIB may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XLIX,



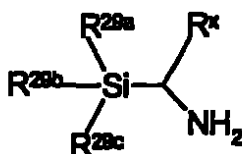
XLIX

wherein R^c and R^d are as hereinbefore defined, with either:

- (1) a compound of formula XLIII, as hereinbefore defined, or an N-protected (e.g. N-benzyl) derivative thereof, for example under conditions as described hereinbefore in respect of the preparation of compounds of formula XXXVIII; or
- (2) a compound of formula XLVI, as hereinbefore defined, in the presence of a compound of formula XLVII, as hereinbefore defined, for example under conditions as described hereinbefore in respect of the preparation of compounds of formula XXXIX.

Compounds of formula XLIIIB may alternatively be prepared by cyclisation of a corresponding compound of formula XLIIA in which L^7 represents OH, for example under conditions well known to those skilled in the art (e.g. by reaction with a dehydrating agent (such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) in the presence of a suitable solvent (such as THF)).

Compounds of formula XLIII may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula L,



L

or an N-protected (e.g. N-benzyl) derivative thereof, wherein R^x , and R^{29a} to R^{29c} are as hereinbefore defined, with a compound of formula XLVII, as

3029

hereinbefore defined, in the presence of either a lower alkyl alcohol such as methanol (to produce a compound of formula XLIII in which L⁸ represents lower alkoxy; for example under conditions identical or analogous to those described in International Patent Application WO 97/11945 (e.g. at between
5 0°C and room temperature in the presence of water)) or a source of the cyanide ion such as potassium cyanide (to produce a compound of formula XLIII in which L⁸ represents cyano, for example under conditions identical or analogous to those described in *Tetrahedron* 41(17), 3529 (1985)).

- 10 Compounds of formulae XLVIII A and XLVIII B may be prepared by known techniques, for example according to the procedures described in *J. Heterocyclic Chem.* 20, 321 (1983).

Compounds of formula L may be prepared by known techniques, for
15 example according to the procedures described in International Patent Application WO 97/11945.

Compounds of formulae IV, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XVI, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXIIA,
20 XXXIIB, XXXIIIA, XXXIIIB, XXXIV, XXXV, XXXVII, XL, XLIV, XLV, XLVI, XLVII, XLIX and derivatives thereof, are either commercially available, are known in the literature, or may be obtained either by analogy with the processes described herein, or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard techniques, from readily available
25 starting materials using appropriate reagents and reaction conditions. For example, transformations giving compounds of formula I (e.g. process steps (d), (e), (f), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (v), (y) and (z)) may, where appropriate, be performed on intermediate compounds disclosed herein (e.g. compounds of formulae II, VI, IX, XI, XV, XVII and XIX) to give other
30 intermediates that are useful in the synthesis of compounds of formula I.

Substituents on the aryl (e.g. phenyl), and (if appropriate) heterocyclic, group(s) in compounds defined herein may be converted to other claimed substituents using techniques well known to those skilled in the art. For example, hydroxy may be converted to alkoxy, phenyl may be halogenated to give halophenyl, nitro may be reduced to give amino, halo may be displaced by cyano, etc.

The skilled person will also appreciate that various standard substituent or functional group interconversions and transformations within certain compounds of formula I will provide other compounds of formula I. For example, carbonyl may be reduced to hydroxy or alkylene, and hydroxy may be converted to halo.

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques.

It will be appreciated by those skilled in the art that, in the process described above, the functional groups of intermediate compounds may be, or may need to be, protected by protecting groups.

Functional groups which it is desirable to protect include hydroxy, amino and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl and diarylalkylsilyl groups (e.g. *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl and alkylcarbonyl groups (e.g. methyl- and ethylcarbonyl groups). Suitable protecting groups for amino include benzyl, sulfonamido (e.g. benzenesulfonamido), *tert*-butyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl. Suitable protecting groups for amidino and guanidino include benzyloxycarbonyl. Suitable protecting groups for carboxylic acid include C₁₋₄ alkyl or benzyl esters.

3130

The protection and deprotection of functional groups may take place before or after any of the reaction steps described hereinbefore.

Protecting groups may be removed in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art and as described hereinafter:

The use of protecting groups is fully described in "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), and "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative, and, on some occasions, more convenient, manner, the individual process steps mentioned herein may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at a different stage in the overall route (i.e. substituents may be added to and/or chemical transformations performed upon, different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction). This will depend *inter alia* on factors such as the nature of other functional groups present in a particular substrate, the availability of key intermediates and the protecting group strategy (if any) to be adopted. Clearly, the type of chemistry involved will influence the choice of reagent that is used in the said synthetic steps, the need, and type, of protecting groups that are employed, and the sequence for accomplishing the synthesis.

25

It will also be appreciated by those skilled in the art that, although certain protected derivatives of compounds of formula I, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, they may be administered parenterally or orally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically

30

active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Moreover, certain compounds of formula I may act as prodrugs of other compounds of formula I.

- 5 All prodrugs of compounds of formula I are included within the scope of the invention.

Those skilled in the art will also appreciate that certain compounds of formula I will be useful as intermediates in the synthesis of certain other compounds of
10 formula I.

Some of the intermediates referred to hereinbefore are novel. According to a further aspect of the invention there is thus provided: (a) a compound of formula II, as hereinbefore defined (provided that when R^a to R^f all represent
15 H, then R^1 does not represent (i) C_{1-12} alkyl optionally substituted by aryl or Het¹, (ii) $-C(O)-$ (optionally substituted aryl), or (iii) *tert*-butoxycarbonyl), or a protected derivative thereof; (b) a compound of formula VI, as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (c) a compound of formula IX, as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (d) a compound of
20 formula XI, as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (e) a compound of formula XV, as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (f) a compound of formula XVII, as hereinbefore defined (provided that when B represents Z, then R^2 represents $-E-O-$ (optionally substituted aryl)), or a protected derivative thereof; and (g) a compound of formula XIX,
25 as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof.

Compounds of formula II that may be mentioned include those in which:

- (a) when R^1 represents $-C(O)XR^7$, then:
30 R^7 does not represent unsubstituted C_{1-12} alkyl;

R^7 represents aryl;

X represents S;

(b) when R^a to R^f all represent H, then R^1 does not represent:

(i) $-C(O)XR^7$;

(ii) unsubstituted, straight-chain or branched C_{1-4} alkyl;

(iii) unsubstituted straight-chain or branched C_{1-3} alkyl;

(iv) straight-chain or branched C_{1-4} alkyl substituted by phenyl (which latter group is mono- or di-substituted by one of fluoro, chloro, bromo, methyl or methoxy);

(v) straight-chain or branched C_{1-4} alkyl substituted by one of fluoro, chloro, bromo, methyl or phenyl (which latter group is substituted by one or two methoxy groups);

(vi) straight-chain or branched C_{1-4} alkyl substituted by one of fluoro, chloro, bromo, methyl, methoxy or phenyl;

(vii) straight-chain or branched C_{1-4} alkyl substituted by halo, methyl, methoxy or aryl;

(c) R^1 represents:

(i) Het^2 , $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{3d}$, $-S(O)_2R^9$, unsubstituted, cyclic or part-cyclic/acyclic C_{4-12} alkyl, or C_{1-4} alkyl substituted or terminated by, or C_{3-12} alkyl optionally substituted and/or terminated by, one or more groups selected from

halo,

cyano,

nitro,

phenyl (which latter group is optionally substituted by -OH, cyano, nitro, C_{2-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{2-6} alkoxy, Het^1 , aryl (which aryl group

may not be substituted with any further aryl groups),
 $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$,
 $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$,
 $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ and
 $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$,

naphthyl (which latter group is optionally substituted by one
 or more groups selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-6}
 alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alkoxy,
 Het¹, aryl (which aryl group may not be substituted with any
 further aryl groups), $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$,
 $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$,
 $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ and
 $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$

Het¹,

$-C(O)R^{5a}$,

$-OR^{5b}$,

$-N(R^6)R^{5c}$,

$-C(O)XR^7$,

$-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and

$-S(O)_2R^9$;

(ii) Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, $-S(O)_2R^9$,
 unsubstituted, cyclic or part-cyclic/acyclic C_{4-12} alkyl, or C_{1-3}
 alkyl substituted or terminated by, or C_{6-12} alkyl optionally
 substituted and/or terminated by, one or more groups selected
 from

cyano,

nitro,

phenyl (which latter group is optionally substituted by $-OH$,

halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by

$-N(H)C(O)OR^{23a}$, C_{2-6} alkoxy, Het^1 , aryl (which aryl group
 may not be substituted with any further aryl groups),
 $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$,
 $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$,
 $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ and
 $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$,

naphthyl (which latter group is optionally substituted by one
 or more groups selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-6}
 alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alkoxy,
 Het^1 , aryl (which aryl group may not be substituted with any
 further aryl groups), $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$,
 $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$,
 $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ and
 $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$

Het^1 ,
 $-C(O)R^{5a}$,
 $-OR^{5b}$,
 $-N(R^6)R^{5c}$,
 $-C(O)XR^7$,
 $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and
 $-S(O)_2R^9$;

(iii) Het^2 , $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, $-S(O)_2R^9$,
 unsubstituted, cyclic or part-cyclic/acyclic C_{4-12} alkyl, or C_{1-4}
 alkyl substituted or terminated by, or C_{5-12} alkyl optionally
 substituted and/or terminated by, one or more groups selected
 from, halo, cyano, nitro, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$,
 $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and $-S(O)_2R^9$;

- (iv) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹, unsubstituted, cyclic or part-cyclic/acyclic C₄₋₁₂ alkyl, or C₁₋₅ alkyl substituted or terminated by, or C₆₋₁₂ alkyl optionally substituted and/or terminated by, one or more groups selected from, cyano, nitro, Het¹, -C(O)R^{5a}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹ and -OR^{5b} (wherein R^{5b} represents H, C₂₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, C₁₋₆ alkoxy, halo, cyano, nitro, aryl, Het³ and -NHC(O)R¹⁰), aryl or Het⁴).

10

Compounds of formula XVII that may be mentioned include those in which:

- (a) when R^a to R^f all represent H and the group -A-C(R²)(R³)-B- represents C₁₋₄ alkylene, then R⁴ does not represent a phenyl group that is mono- or di-substituted by one of fluoro, chloro, bromo, methyl or methoxy;
- (b) when R^a to R^f all represent H and the group -A-C(R²)(R³)-B- represents C₁₋₅ alkylene, or C₁₋₄ alkylene substituted by halo, then R⁴ does not represent a phenyl group that is mono- or di-substituted by methoxy;
- (c) R⁴ represents naphthyl or Het¹³, both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} and (in the case of Het¹³ only) oxo, or R⁴ represents phenyl substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, nitro, C₂₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₂₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f},

30

3433



Medical and pharmaceutical use

5

Compounds of the invention are useful because they possess pharmacological activity. They are therefore indicated as pharmaceuticals.

10

Thus, according to a further aspect of the invention there is provided the compounds of the invention for use as pharmaceuticals.

15

In particular, the compounds of the invention exhibit myocardial electrophysiological activity, for example as demonstrated in the tests described below.

20

The compounds of the invention are thus expected to be useful in both the prophylaxis and the treatment of arrhythmias, and in particular atrial and ventricular arrhythmias.

25

The compounds of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of cardiac diseases, or in indications related to cardiac diseases, in which arrhythmias are believed to play a major role, including ischaemic heart disease, sudden heart attack, myocardial infarction, heart failure, cardiac surgery and thromboembolic events.

In the treatment of arrhythmias, compounds of the invention have been found to selectively delay cardiac repolarization, thus prolonging the QT interval, and, in particular, to exhibit class III activity. Although compounds of the invention have been found to exhibit class III activity in particular, in the

treatment of arrhythmias, their mode(s) of activity is/are not necessarily restricted to this class.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of
5 treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

Pharmaceutical preparations

10

The compounds of the invention will normally be administered orally, subcutaneously, intravenously, intraarterially, transdermally, intranasally, by inhalation, or by any other parenteral route, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free base or a non-
15 toxic organic or inorganic acid addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated, as well as the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

20 The compounds of the invention may also be combined with any other drugs useful in the treatment of arrhythmias and/or other cardiovascular disorders.

According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including a compound of the invention in
25 admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.005 to 25.0 mg/kg body weight at oral administration and about 0.005 to 10.0 mg/kg body weight at parenteral
30 administration. Preferable ranges of daily doses of the compounds of the

35
34

invention in therapeutic treatment of humans are about 0.005 to 10.0 mg/kg body weight at oral administration and about 0.005 to 5.0 mg/kg body weight at parenteral administration.

- 5 The compounds of the invention have the advantage that they are effective against cardiac arrhythmias.

Compounds of the invention may also have the advantage that they may be more efficacious than, be less toxic than, have a broader range of activity
10 (including exhibiting any combination of class I, class II, class III and/or class IV activity (especially class I and/or class IV activity in addition to class III activity)) than, be more potent than, be longer acting than, produce fewer side effects (including a lower incidence of proarrhythmias such as *torsades de pointes*) than, be more easily absorbed than, or that they may
15 have other useful pharmacological properties over, compounds known in the prior art.

Biological Tests

20 Test A

Primary Electrophysiological Effects In Anaesthetised Guinea Pigs

Guinea pigs weighing between 660 and 1100 g were used. The animals were housed for at least one week before the experiment and had free access to food and tap water during that period.

25

Anaesthesia was induced by an intraperitoneal injection of pentobarbital (40 to 50 mg/kg) and catheters were introduced into one carotid artery (for blood pressure recording and blood sampling) and into one jugular vein (for drug infusions). Needle electrodes were placed on the limbs for recording
30 of ECGs (lead II). A thermistor was placed in the rectum and the animal

was placed on a heating pad, set to a rectal temperature of between 37.5 and 38.5°C.

A tracheotomy was performed and the animal was artificially ventilated with room air by use of a small animal ventilator, set to keep blood gases within the normal range for the species. In order to reduce autonomic influences both vagi were cut in the neck, and 0.5 mg/kg of propranolol was given intravenously, 15 minutes before the start of the experiment.

The left ventricular epicardium was exposed by a left-sided thoracotomy, and a custom-designed suction electrode for recording of the monophasic action potential (MAP) was applied to the left ventricular free wall. The electrode was kept in position as long as an acceptable signal could be recorded, otherwise it was moved to a new position. A bipolar electrode for pacing was clipped to the left atrium. Pacing (2 ms duration, twice the diastolic threshold) was performed with a custom-made constant current stimulator. The heart was paced at a frequency just above the normal sinus rate during 1 minute every fifth minute throughout the study.

The blood pressure, the MAP signal and the lead II ECG were recorded on a Mingograph ink-jet recorder (Siemens-Elema, Sweden). All signals were collected (sampling frequency 1000 Hz) on a PC during the last 10 seconds of each pacing sequence and the last 10 seconds of the following minute of sinus rhythm. The signals were processed using a custom-made program developed for acquisition and analysis of physiological signals measured in experimental animals (see Axenborg and Hirsch, *Comput. Methods Programs Biomed.* 41, 55 (1993)).

The test procedure consisted of taking two basal control recordings, 5 minutes apart, during both pacing and sinus rhythm. After the second

3635

control recording, the first dose of the test substance was infused in a volume of 0.2 mL into the jugular vein catheter for 30 seconds. Three minutes later, pacing was started and a new recording was made. Five minutes after the previous dose, the next dose of test substance was administered. Six to ten consecutive doses were given during each experiment.

Data analysis

Of the numerous variables measured in this analysis, three were selected as the most important for comparison and selection of active compounds. The three variables selected were the MAP duration at 75 percent repolarization during pacing, the atrio-ventricular (AV) conduction time (defined as the interval between the atrial pace pulse and the start of the ventricular MAP) during pacing, and the heart rate (defined as the RR interval during sinus rhythm). Systolic and diastolic blood pressure were measured in order to judge the haemodynamic status of the anaesthetised animal. Further, the ECG was checked for arrhythmias and/or morphological changes.

The mean of the two control recordings was set to zero and the effects recorded after consecutive doses of test substance were expressed as percentage changes from this value. By plotting these percentage values against the cumulative dose administered before each recording, it was possible to construct dose-response curves. In this way, each experiment generated three dose-response curves, one for MAP duration, one for AV-conduction time and one for the sinus frequency (RR interval). A mean curve of all experiments performed with a test substance was calculated, and potency values were derived from the mean curve. All dose-response curves in these experiments were constructed by linear connection of the data points obtained. The cumulative dose prolonging the MAP duration by

10% from the baseline was used as an index to assess the class III electrophysiological potency of the agent under investigation (D_{10}).

Test B

5 Glucocorticoid-treated mouse fibroblasts as a model to detect blockers of the delayed rectifier K current

IC50 for K channel blockade was determined using a microtitre plate based screen method, based on membrane potential changes of glucocorticoid-treated mouse fibroblasts. The membrane potential of glucocorticoid-treated mouse fibroblasts was measured using fluorescence of the bisoxonol dye DiBac₄₍₃₎, which could be reliably detected using a fluorescence laser imaging plate reader (FLIPR). Expression of a delayed rectifier potassium channel was induced in mouse fibroblasts by 24 hours exposure to the glucocorticoid dexamethasone (5 μ M). Blockade of these potassium channels depolarised the fibroblasts, resulting in increased fluorescence of DiBac₄₍₃₎.

10
15

Mouse ltk fibroblasts (L-cells) were purchased from American Type Culture Collection (ATCC, Manassa, VA), and were cultured in Dulbeccos modified eagle medium supplemented with fetal calf serum (5% vol/vol), penicillin (500 units/mL), streptomycin (500 μ g/mL) and L-alanine-L-glutamine (0.862 mg/mL). The cells were passaged every 3-4 days using trypsin (0.5 mg/mL in calcium-free phosphate buffered saline, Gibco BRL). Three days prior to experiments, cell-suspension was pipetted out into clear-bottom, black plastic, 96-well plates (Costar) at 25 000 cells/well.

20
25

The fluorescence probe DiBac₄₍₃₎ (DiBac Molecular probes) was used to measure membrane potential. DiBac₄₍₃₎ maximally absorbs at 488 nm and emits at 513 nm. DiBac₄₍₃₎ is a bisoxonol, and thus is negatively charged at pH 7. Due to its negative charge, the distribution of DiBac₄₍₃₎ across the

30

3736

membrane is dependent upon the transmembrane potential: if the cell depolarizes (i.e. the cell interior becomes less negative relative to cell exterior), the DiBac₄₍₃₎ concentration inside the cell increases, due to electrostatic forces. Once inside the cell, DiBac₄₍₃₎ molecules can bind to lipids and proteins, which causes an increase in fluorescence emission. Thus, a depolarization will be reflected by an increase in DiBac₄₍₃₎ fluorescence. The change in DiBac₄₍₃₎ fluorescence was detected by a FLIPR.

- 10 Prior to each experiment, the cells were washed 4 times in phosphate-buffered saline (PBS) to remove all culture media. The cells were then treated with 5 μ M DiBac₄₍₃₎ (in 180 μ L of PBS) at 35°C. Once a stable fluorescence was reached (usually after 10 min), 20 μ L of the test substance was added, using FLIPR's internal 96 well pipetting system. Fluorescence
- 15 measurements were then taken every 20 sec for a further 10 min. All experiments were carried out at 35°C, due to the high temperature sensitivity of both delayed rectifier potassium channel conductance and DiBac₄₍₃₎ fluorescence. Test substances were prepared in a second 96 well plate, in PBS containing 5 μ M DiBac₄₍₃₎. The concentration of substance
- 20 prepared was 10 times that of the desired concentration in the experiment as an additional 1:10 dilution occurred during addition of substance during the experiment. Dofetilide (10 μ M) was used as a positive control, i.e. to determine the maximum increase in fluorescence.
- 25 Curve-fitting, used to determine the IC₅₀ values, was performed with the Graphpad Prism program (Graphpad Software Inc., San Diego, CA).

Test C

Metabolic Stability of Test Compounds

An *in vitro* screen was set up to determine the metabolic stability of the compounds of formula I.

5

The hepatic S-9 fraction from dog, man, rabbit and rat with NADPH as co-factor was used. The assay conditions were as follows: S-9 (3 mg/mL), NADPH (0.83 mM), Tris-HCl buffer (50 mM) at pH 7.4 and 10 μ M of test compound.

10

The reaction was started by addition of test compound and terminated after 0, 1, 5, 15 and 30 minutes by raising the pH in the sample to above 10 (NaOH; 1 mM). After solvent extraction, the concentration of test compound was measured against an internal standard by LC
15 (fluorescence/UV detection).

The percentage of test compound remaining after 30 minutes (and thus $t_{1/2}$) was calculated and used as a measure for metabolic stability.

20 The invention is illustrated by way of the following examples.

Examples

General Experimental Procedures

25 Mass spectra were recorded on one of the following instruments: a Perkin-Elmer SciX API 150ex spectrometer; a VG Quattro II triple quadrupole; a VG Platform II single quadrupole; or a Micromass Platform LCZ single quadrupole mass spectrometer (the latter three instruments were equipped
with a pneumatically assisted electrospray interface (LC-MS)). ^1H NMR
30 and ^{13}C NMR measurements were performed on a BRUKER ACP 300 and

2837

Varian 300, 400 and 500 spectrometers, operating at ^1H frequencies of 300, 400 and 500 MHz respectively, and at ^{13}C frequencies of 75.5, 100.6 and 125.7 MHz respectively. Alternatively, ^{13}C NMR measurements were performed on a BRUKER ACE 200 spectrometer at a frequency of 50.3 MHz.

Rotamers may or may not be denoted in spectra depending upon ease of interpretation of spectra. Unless otherwise stated, chemical shifts are given in ppm with the solvent as internal standard.

10

Synthesis of Intermediates

The following intermediates were not commercially available, and were therefore prepared by the methods described below.

15 Preparation A

tert-Butyl hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate

(a) 3,7-Dibenzyl-*cis*-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dione

Trifluoroacetic acid (1-3 mL) was added dropwise to a solution of *N*-(methoxymethyl)-*N*-trimethylsilylmethylbenzylamine (137.0 g, 580 mmol) and *N*-benzylmaleimide (95.0 g, 500 mmol) in CH_2Cl_2 (1 L) until a vigorous exothermic reaction ensued. After the exothermic reaction subsided (approximately 10 min) the mixture was heated at reflux for 3 h. The reaction was cooled and then quenched with 1 *N* NaOH (200 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford 170.0 g of crude product. Crystallisation from isopropyl ether afforded 109.0 g (67%) of the sub-title compound.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.0 (m, 10H), 4.65 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.30 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.15 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.35 (m, 2H).

30

(b) 3-Benzyl-*cis*-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dione hydrochloride

Concentrated hydrochloric acid (28.4 mL, 341 mmol) was added to a suspension of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dione (109.0 g, 341 mmol; from step (a) above) in CH₃OH under a N₂ atmosphere. To the
5 resulting solution there was added 10% Pd/C (w/w; 5 g). The N₂ atmosphere was exchanged for H₂ (1 atm of pressure) and the reaction was stirred for 12 h. The reaction was diluted with H₂O (160 mL), filtered through a pad of cellulose to remove the catalyst and the filtrate concentrated *in vacuo* to afford a solid. Triturating with absolute EtOH
10 afforded 74.6 g (82%) of the sub-title compound as an off-white solid after drying in a vacuum oven at 50°C/66.5 Pa (0.5 mm Hg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 4.6 (s, 2H), 3.5 (d, 2H, J = 12.5 Hz), 3.25 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 3.0 (dd, 2H, J = 7.5, 12.5).

15 (c) 3-Benzyl-*cis*-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane

3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dione hydrochloride (73.8 g, 275 mmol; from step (b) above) was added in portions to a suspension of LiAlH₄ (83.5 g, 2.26 mol) in THF at 0°C. The reaction was slowly warmed to reflux. After refluxing for 16 h the reaction was cooled to 0°C. To the
20 cold reaction there was added dropwise sequentially H₂O (84 mL), 3 M NaOH (84 mL) and H₂O (250 mL). The reaction was then stirred for an additional 15 minutes and filtered through a pad of Celite® to remove the inorganic salts. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the crude product. Kugelrohr distillation (95-115°C/66.5 Pa (0.5 mm Hg)) provided
25 46.8 g (84%) of the sub-title compound as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.2 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.9 (dd, 2H, J = 6.6, 12 Hz), 2.75 (d, 12 Hz), 2.7-2.5 (m, 4H), 2.3 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 2.0 (bs, 2H).

(d) 3-Benzyl-7-(tert-butoxycarbonyl)-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane hydrochloride

A solution of di-*tert*-butyl-dicarbonate (65.3 g, 299 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise to a stirred solution of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane (55 g, 272 mmol; from step (c) above) in THF (650 mL) at 0°C. After the addition was completed the reaction was stirred for 12 h at room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (300 mL) and brine (300 mL). The organic layer was separated and set aside, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 200 mL). The combined organics were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford a colourless oil. The oil was dissolved in EtOAc (750 mL), cooled to 0°C and a 1 M solution of HCl in Et₂O (275 mL) was added slowly. The precipitated HCl salt was collected and dried in a vacuum oven to afford 91.1 g (99%) of the sub-title compound as a off-white solid.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.6-7.4 (m, 5H), 4.4 (s, 2H), 3.8-3.6 (bs, 2H), 3.5-3.3 (bs, 4H), 3.3-3.0 (bs, 2H), 1.45 (s, 9H).

(e) tert-Butyl hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate hydrochloride

To a solution of 3-benzyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane hydrochloride (91.1 g, 269 mmol; from step (d) above) in methanol (250 mL) under a N₂ atmosphere there was added 10% Pd/C (w/w; 9.8 g). The N₂ atmosphere was exchanged for H₂ (1 atm of pressure) and the reaction was stirred for 18 h. The reaction was filtered through a pad of cellulose to remove the catalyst. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford an off-white solid. The solid was slurried in EtOAc and collected. After drying in a vacuum oven for 18 h at 60°C/66.5 Pa (0.5 mm Hg) there was obtained 58.0 g (87%) of the title compound as an off-white solid.

Mp: 175-178°C.

R_f = 0.45 (50:40:9:1, CH₂Cl₂:CHCl₃:MeOH:conc. NH₄OH).

MS (CI): m/z = 213 (M+H).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.6 (m, 4H), 3.35 (dd, 2H), 3.14 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 156, 81.5, 50.5, 51.2, 43.0, 28.5

5

The corresponding free base was obtained by the following procedure:

The hydrochloride salt was dissolved in CH_3CN . Four equivalents of K_2CO_3 were added, along with a small amount of water. The mixture was stirred for 2 h, and then filtration and evaporation gave the base in

10

Preparation B

tert-Butyl (1*S*)-2-(4-cyanophenoxy)-1-(hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylmethyl)ethylcarbamate

15

(a) 4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonitrile

The sub-title compound was prepared in 75% yield according to the procedure described International Patent Application WO 99/31100 (i.e. by reaction between *p*-cyanophenol and epichlorohydrin).

20

(b) 4-[(3-Amino-2-hydroxypropyl)oxy]benzonitrile

4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonitrile (100 g, 0.57 mol; see step (a) above) was added to a mixture of concentrated aqueous ammonium hydroxide (500 mL) and *iso*-propanol (300 mL). The resulting slurry was stirred at

25 room temperature for 3 days. The reaction mixture was filtered to remove the insoluble by-product, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a crude product, which was crystallised from acetonitrile to yield 50 g (46%) of the sub-title compound.

X-0
39

(c) *tert*-Butyl 3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropylcarbamate

A cooled (0°C) solution of 4-[(3-amino-2-hydroxypropyl)oxy]benzonitrile (from step (b) above; 44.6 g, 0.23 mol) in THF : H₂O (1.5 L of 1:1) was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (53 g, 0.24 mol). The mixture was stirred at rt overnight, after which NaCl was added and the resulting organic layer separated. The water layer was extracted with ether and the combined organics were dried and concentrated *in vacuo*. The resulting oil (70 g) was filtered through a plug of silica, and then crystallised from diethyl ether : di-*iso*-propyl ether to yield 50 g of the sub-title compound.

10

(d) 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1-[(4-cyanophenoxy)methyl]ethyl methanesulfonate

Methanesulfonyl chloride (22.3 g 0.195 mol) was added over the course of 1.5 hours to a cooled (0°C) solution of *tert*-butyl 3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropylcarbamate (from step (c) above; 51.2 g, 0.177 mol) and 4-(dimethylamino)pyridine (1.3 g, 10.6 mmol) in pyridine (250 mL), kept under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt before water and DCM were added. The organic layer was separated, washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to yield 68.1 g (100%) of the sub-title compound.

20

(e) *tert*-Butyl 2-[(4-cyanophenoxy)methyl]-1-aziridinecarboxylate

A cooled (0°C) solution of 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(4-cyanophenoxy)methyl]ethyl methanesulfonate (from step (d) above; 30.6 g, 82.6 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (3 g, 8.8 mmol) in DCM (100 mL) was treated with 50 wt.% aqueous NaOH (60 mL) under an inert atmosphere. The resulting mixture was stirred, and the temperature was slowly allowed to rise to rt over for 4 h, and then extracted with ether. The organic layer was washed with water and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by column chromatography (dichloromethane

30

eluent). Crystallisation from diethyl ether : di-*iso*-propyl ether gave the sub-title compound in quantitative yield.

(f) *tert*-Butyl (2*S*)-2-[(4-cyanophenoxy)methyl]-1-aziridinecarboxylate

- 5 The sub-title compound was prepared according to the procedures described in steps (a) to (e) above for the synthesis of *tert*-butyl 2-[(4-cyanophenoxy)methyl]-1-aziridinecarboxylate, but using (*S*)-(+)-epichlorohydrin in place of epichlorohydrin in step (a).

10 (g) Benzyl *tert*-butyl tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxylate

- tert*-Butyl hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate hydrochloride (10 g, 0.04 mol; see Preparation A above) and triethylamine (14 mL, 0.1 mol) were mixed in CHCl₃ (100 mL). *N*-benzyloxy-carbonyloxy succinimide (11 g, 0.044 mol), dissolved in CHCl₃ (100 mL), was added at 15 0-5°C. The mixture was allowed to slowly reach room temperature and was stirred at rt for 5 h. The reaction mixture was washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated, giving the sub-title compound in quantitative yield.
- 20 ¹³C NMR (CD₃Cl₃) δ 155.01, 155.64, 136.99, 128.71, 128.22, 128.13, 79.80, 67.12, 50.30, 49.88, 41.76, 28.71.

(h) Benzyl hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate

- Benzyl *tert*-butyl tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxylate 25 (40 mmol; from step (a) above) was dissolved in ethyl acetate. Ethyl acetate saturated with HCl (g) (500 mL) was added at 0°C and stirred while reaching room temperature. The solvent was evaporated and the product was dissolved in CH₃CN. K₂CO₃ (4 eq.) and water (2 mL) were added. The mixture was stirred for 2 h, before being filtered and evaporated to give

4/40

8 g (82%) of the subtitle compound which was used without further purification in the next step.

(i) Benzyl 5-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-cyanophenoxy)-propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate

tert-Butyl (2*S*)-2-[(4-cyanophenoxy)methyl]aziridine-1-carboxylate (2.5 g, 9.1 mmol; see step (f) above) and benzyl hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (2.24 g, 9.1 mmol; see step (h) above) was dissolved in isopropanol (30 mL) and was stirred at 56°C for 24 h. The solvent was then evaporated. The product was purified by chromatography on silica (ethyl acetate, 0-5% MeOH eluant), giving 3.8 g (80%) of the sub-title compound. MS (ES): $m/z = 521$ ($M+H$)⁺

(j) *tert*-Butyl (1*S*)-2-(4-cyanophenoxy)-1-(hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylmethyl)ethylcarbamate

Benzyl 5-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-cyanophenoxy)-propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.6 g, 6.9 mmol; from step (i) above) was dissolved in ethanol (300 mL of 95%) and hydrogenated over 5% Pd/C (w/w). The reaction was stopped when the theoretical amount of H₂ (173 mL) was consumed. The mixture was filtered (through Celite®) and then evaporated. Purification by chromatography on silica (DCM, 5% MeOH eluant) gave 1.7 g (63.6%) of the title compound.

¹³C NMR (CD₃Cl₃) δ 161.86, 155.48, 154.42, 136.81, 133.91, 128.36, 127.84, 127.73, 118.99, 115.21, 104.22, 79.69, 68.14, 66.64, 60.28, 55.20, 51.72, 48.72, 42.04, 41.06, 28.41.

MS (ES): $m/z = 387$ ($M+H$)⁺

Preparation C4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylbutyl]benzonitrile5 (a) 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-3-butenyl]benzonitrile

A cooled (0°C) mixture of 4-(1-hydroxy-3-butenyl)benzonitrile (14.6 g, 84.3 mmol) and 3,4-dimethoxyphenol (19.5 g, 125.4 mmol) in toluene (500 mL) was treated with tributylphosphine (32.14 mL of 97% purity, 25.6 g, 126.4 mmol), followed by 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (31.8 g, 126.4 mmol). After addition was complete, the reaction mixture thickened and the temperature rose to 15°C. Additional toluene was added (500 mL), and the mixture stirred at rt overnight. The precipitate of tributylphosphine oxide was then removed by filtration and the filtrate concentrated *in vacuo* to give 65.8 g of crude product. This was purified by chromatography on silica gel, eluting with toluene : methanol (98:2), to yield 17.9 g of the sub-
15 title compound.

(b) 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hydroxybutyl]benzonitrile

Borane-methyl sulfide complex (2 M in ether, 11 mL, 22 mmol) was added dropwise to a cooled (-5°C) solution of 4-[1-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-3-butenyl]benzonitrile (from step (a) above; 17.6 g, 56.8 mmol) in dry THF (15 mL) over a period of 15 minutes (during which time the reaction temperature rose to 0°C). The resulting mixture was stirred at between 0 and 10°C for 1.5 h, before being allowed to warm to rt. Stirring was continued for a further 3.5 h at this temperature before water (22 mL) and sodium perborate tetrahydrate (11 g, 66 mmol) were added. The biphasic mixture was stirred for 2 h at rt before the water layer was separated and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by
25

chromatography on silica gel, eluting with IPA : ethyl acetate : heptane (5:25:70) to yield 14.5 g (77%) of the sub-title compound.

(c) 4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl methanesulfonate

- 5 A solution of methanesulfonyl chloride (3.4 mL, 5.0 g, 44 mmol) in DCM (15 mL) was added slowly to a cooled (-5°C) mixture of 4-[1-(3,4-dimethoxyphenoxy)-4-hydroxybutyl]benzonitrile (from step (b) above; 11 g, 34 mmol) and triethylamine (7 mL, 5.2 g, 50.6 mmol) in DCM (50 mL), during which addition the temperature did not rise above 2°C.
- 10 Stirring was continued at between 0 and 5°C for a further 2 h before water was added. The resulting organic layer was separated, and washed with water, separated again and then dried to give the sub-title compound in 100% yield.

15 (d) *tert*-Butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate

- 4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl methanesulfonate (1.12 g, 2.8 mmol; see step (c) above), *tert*-butyl hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (0.59 g, 2.8 mmol; see Preparation A above) and
- 20 Cs₂CO₃ were mixed in CH₃CN (30 mL) and stirred at rt for 3 days. The mixture was then filtered and evaporated. Purification on silica (ethyl acetate : MeOH (9:1) eluant) gave 0.9 g (60%) of the sub-title compound.
- MS (ES): *m/z* = 522 (M+H)⁺

25 (e) 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]butyl]benzonitrile

- tert*-Butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (0.9 g, 1.7 mmol; from step (d) above) was dissolved in ethyl acetate (25 mL). The solution was cooled
- 30 to 0°C. Ethyl acetate (25 mL) saturated with gaseous HCl was added and

the mixture was stirred at rt for 4 h. The mixture was evaporated and then dissolved in CH₃CN. K₂CO₃ (1 g) and water (0.05 mL) were added and the mixture was stirred for 2 h. The salts were filtered off and the solvent was evaporated, giving 0.71 g (100%) of the title compound.

5 MS (ES): $m/z = 421$ (M+H)⁺

Preparation D

4-(((2S)-3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl-2-hydroxypropyl)-oxy}benzonitrile

10

(a) *tert*-Butyl 5-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonitrile (4.36 g, 0.025 mol; prepared as described in International Patent Application WO 99/31100) and *tert*-butyl
15 hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (6.2 g, 0.025 mol; see Preparation A above) were mixed in isopropanol and stirred at 60°C overnight. The solvent was evaporated and the product was purified by flash chromatography on silica, eluting with ethyl acetate, 10% MeOH. This gave 1.2 g (88%) of the sub-title compound.

20

(b) 4-(((2S)-3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl-2-hydroxypropyl)-oxy}benzonitrile

The title compound was prepared in 90% yield according to the procedure described in Preparation C, step (e) above, using *tert*-butyl 5-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-
25 carboxylate (0.9 g, 2.3 mmol; see step (a) above) in place of *tert*-butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate.

43
42Preparation E4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)propyl]amino]benzonitrile(a) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitrile

- 5 A mixture of 4-fluorobenzonitrile (12.0 g, 99.1 mmol) and 3-amino-1-propanol (59.6 g, 793 mmol) was stirred at 80°C under an inert atmosphere for 3 hours before water (150 mL) was added. The mixture was allowed to cool to rt, and was then extracted with diethyl ether. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to yield 17 g
10 (97%) of the title compound as an oil that crystallised upon standing.

(b) 3-(4-Cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulfonate

- A cooled (0°C) solution of 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrile (from step (a) above; 17 g, 96.5 mmol) in dry MeCN (195 mL) was treated with
15 triethylamine (9.8 g, 96.5 mmol) and then *p*-toluenesulfonyl chloride (20.2 g, 106 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 90 minutes before being concentrated *in vacuo*. Water (200 mL) was added to the residue, and the aqueous solution was extracted with DCM. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue
20 was purified by crystallisation from *iso*-propanol to yield 24.6 g (77%) of the sub-title compound.

(c) *tert*-Butyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

- 25 3-(4-Cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulfonate (1.98 g, 6 mmol; see step (b) above), and *tert*-butyl hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (1.49 g, 6 mmol; see Preparation A above) was mixed with K₂CO₃ (1.93 g, 14 mmol) and CH₃CN (100 mL) and then stirred at 50°C overnight. The solvent was evaporated and the product was purified by

chromatography on silica (DCM : MeOH (20:1)) to give 1.83 g (82%) of the sub-title compound.

5 (d) 4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)amino]benzonitrile

The title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure described in Preparation C, step (e) above, using *tert*-butyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (see step (c) above) in place of *tert*-butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate.

Preparation F

15 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)benzonitrile

(a) 4-(2-Bromoethoxy)benzonitrile

A mixture of 4-cyanophenol (35.7 g, 0.3 mol), K₂CO₃ (41.4 g, 0.3 mol) and 1,2-dibromoethane (561 g, 3.0 mol) in MeCN (450 mL) was stirred under reflux overnight. The mixture was filtered and evaporated to give 30.2 g (45%) of the sub-title compound, which was used without further purification.

(b) *tert*-Butyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

25 The sub-title compound was made in 91% yield according to the procedure described in Preparation E, step (c) above, using 4-(2-bromoethoxy)benzonitrile (see step (a) above) in place of 3-(4-cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulfonate.

44
43

(c) 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)benzonitrile

The title compound was made in 100% yield according to the procedure described in Preparation C, step (e) above, using *tert*-butyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (see step 5 (b) above) in place of *tert*-butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate.

Preparation G

4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)sulfonyl]benzonitrile

10

(a) 4-[(3-Bromopropyl)sulfanyl]benzonitrile

A mixture of 4-cyanothiophenol (20.8 g, 154 mmol), 1,3-dibromopropane (155 g, 0.77 mol) and K₂CO₃ (21.3 g, 154 mmol) in MeCN (300 mL) was refluxed overnight. Filtration and evaporation of the solvent gave a brown 15 oil that crystallised when treated with EtOH. The crystals were isolated by filtration to give the sub-title compound (24.5 g, 62%).

(b) 4-[(3-Bromopropyl)sulfonyl]benzonitrile

3-Chloroperoxybenzoic acid (44.9 g of 70%, 182 mmol) was added slowly to a cooled (0°C) solution of 4-[(3-bromopropyl)sulfanyl]benzonitrile (from 20 step (a) above; 23.4 g, 91 mmol) in DCM (250 mL). The mixture was then stirred at rt overnight, and the resulting precipitate filtered off. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a residue that was shown (by NMR analysis) to contain 25% sulfoxide in addition to the desired product. The 25 residue was redissolved in DCM (250 mL), additional 3-chloroperoxybenzoic acid (5.6 g of 70%, 23 mmol) added, and the mixture stirred for 30 min. Dimethylsulfoxide (20 mmol) was added to destroy excess *m*CPBA before the DCM solution was washed with aqueous NaHCO₃, separated, dried and concentrated *in vacuo*. This gave the sub-title 30 compound in 76% yield.

(c) tert-Butyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

The sub-title compound was prepared in 75% yield according to the procedure described in Preparation E, step (c) above, using 4-[(3-bromopropyl)sulfonyl]benzonitrile (see step (b) above) in place of 3-(4-cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulfonate.

(d) 4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)sulfonyl]benzonitrile

10 The title compound was made in 100% yield according to the procedure described in Preparation C, step (e) above, using *tert*-butyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (see step (c) above) in place of *tert*-butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-
15 carboxylate.

Preparation H

4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)isophthalonitrile

20 (a) 4-(2-Bromoethoxy)isophthalonitrile

The sub-title compound was prepared in 64% yield according to the procedure described in Preparation F, step (a) above, using 4-hydroxyisophthalonitrile in place of 4-cyanophenol.

25 (b) tert-Butyl 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate

The sub-title compound was made in 75% yield according to the procedure described in Preparation E, step (c) above, using 4-(2-bromoethoxy)isophthalonitrile (see step (a) above) in place of 3-(4-cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulfonate.
30

45
AA

(c) 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)isophthalonitrile

- The title compound was made in 80% yield according to the procedure described in Preparation C, step (e) above, above using *tert*-butyl 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate
- 5 (see step (b) above) in place of *tert*-butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylate.

Preparation I

2-(Acetyloxy)-1,1-dimethylethyl 1H-imidazole-1-carboxylate

- 10 A mixture of 2-hydroxy-2-methylpropyl acetate (3.35 g, 25.3 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (4.11 g, 25.3 mmol) in DCM was stirred for 8 h at rt. The mixture was then transferred to a closed vessel and heated to 100°C overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* before ether and water were added. The organic phase was separated, dried and concentrated *in*
- 15 *vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with THF : heptane (1:1), to give the title compound in 20% yield.

Preparation J

1-Cyano-1-methylethyl 1H-imidazole-1-carboxylate

- 20 A mixture of 1,1'-carbonyldiimidazole (5 g, 31 mmol) and 2-hydroxy-2-methylpropanenitrile (2.6 g, 31 mmol) in DCM was stirred at rt overnight. Water was added and the organic layer was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate, to give 2.7 g (50%)
- 25 of the title compound.

Preparation K

2-(4-Morpholinyl)ethyl 1H-imidazole-1-carboxylate

- A mixture of 1,1'-carbonyldiimidazole (6.5 g, 40 mmol) and 2-(4-morpholinyl)-1-ethanol (5.0 g, 38.1 mmol) in DCM (200 mL) was stirred
- 30

for 22 h at rt. Ether (400 mL) was added and the mixture was washed with water. The water layer was then extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated to give 6.0 g (70%) of the title compound.

5

Preparation L

2-(4-Pyridinyl)ethyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate

The title compound was prepared in 100% yield according to the procedure described in Preparation K above, using 2-(4-pyridinyl)-1-ethanol in place
10 of 2-(4-morpholinyl)-1-ethanol.

Preparation M

N-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

The title compound was prepared in 40% yield according to the procedure
15 described in Preparation K above, using 2-(2-methoxyethoxy)ethylamine in place of 2-(4-morpholinyl)-1-ethanol.

Preparation N

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate

20

(i) 1-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-1-ethanone

A solution of 2-(1-piperazinyl)-1-ethanol (6.5 g, 0.05 mol) in DCM (5 mL) was treated with acetic acid anhydride (5.1 g, 0.05 mol), added dropwise. During addition, the reaction temperature rose from 22 to 60°C. The
25 reaction mixture was evaporated several times with toluene to yield 5.6 g (65%) of the sub-title compound.

(ii) 2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate

A solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (5 g, 31 mmol) in DCM (200 mL)
30 was treated with a solution of 1-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-1-

4645

ethanone (see step (i) above; 5 g, 29 mmol) in DCM (50 mL). The reaction mixture was stirred at rt overnight before water was added. The layers were separated, and the organic layer was washed with water, dried and concentrated *in vacuo* to yield 7.4 g (96%) of the title compound.

5

Preparation O

1-[4-(3-Bromopropyl)-1-piperazinyl]-1-ethanone

A mixture of 1-(1-piperazinyl)-1-ethanone (6.7 g, 0.052 mol), dibromopropane (330 mL, excess) and K₂CO₃ (10.2 g, 0.079 mol) was stirred at rt for 4 h. The mixture was washed with 4 x 100 mL of water, and the organic phase (diluted with DCM) was acidified with aqueous hydrobromic acid (7 mL of 62% HBr dissolved in 150 mL of water). The organic layer was separated and washed with water (2 x 50 mL). The combined water layers were extracted with ether, neutralised (to pH 7) with 13 mL of 10 M NaOH, and then extracted with DCM. The combined organic layers were dried and concentrated *in vacuo* to give 4.1 g (32%) of the title compound.

Preparation P

3-(Ethylsulfonyl)propyl 4-methylbenzenesulfonate

(i) 3-(Ethylsulfonyl)-1-propanol

A solution of 3-(ethylthio)-1-propanol (13 g, 0.11 mol) in acetic acid (40 mL) was treated with H₂O₂ (30% in water, 12.2 g, 0.11 mol), added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at rt, before being concentrated *in vacuo*. NMR analysis showed that the resulting residue consisted of 40% of the desired product and 60% of the corresponding *O*-acetate. The acetate was hydrolysed by dissolving the reaction mixture in 200 mL of methanol and adding 3 g of NaOH (dissolved in a small amount of water). This mixture was stirred overnight at rt, then concentrated *in vacuo*. The

resulting crude product was dissolved in DCM, and insoluble material was filtered off. The DCM was removed by evaporation to give 13.4 g (88%) of the sub-title compound.

5 (ii) 3-(Ethylsulfonyl)propyl 4-methylbenzenesulfonate

A mixture of 3-(ethylsulfonyl)-1-propanol (see step (i) above; 13.4 g, 88 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (16.8 g, 88 mmol) in DCM (150 mL) was treated with TEA (13.4 g, 132 mmol), added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt for 3h before being washed with aqueous
10 ammonium chloride solution. The organic layer was then separated, dried and concentrated *in vacuo*. The product was crystallised from ether containing a small amount of DCM to yield 17.9 g (66%) of the title compound.

15 Synthesis of Compounds of Formula I

Example 1

General description of preparation of the compounds in Example 2 below:

20 One of the products of Preparations B to H above (0.25 mmol) was dissolved in CHCl_3 (0.5 mL). The appropriate electrophile (0.25 mmol) dissolved in CH_3CN (2 mL) was added, followed by K_2CO_3 or triethylamine (0.375 mmol) (such bases are not needed when the electrophile is an isocyanate).

25

Reaction mixtures were stirred at between rt and 50°C for 2 to 5 days. The reactions were monitored by LC-MS. When reactions were complete, the reaction mixtures were filtered, the solvents were evaporated, and then the residues were dissolved in MeCN or CH_2Cl_2 (2 mL). The resulting
30 solutions were added to ion-exchange solid phase extraction plugs (2 g

X 746

CBA). The plugs were then eluted with DCM : MeCN (4:1, fraction 1), followed by DCM : MeOH : TEA (8.1:1, 4 x 2 mL). The fractions were evaporated. HPLC and MS analysis then enabled identification of the fraction(s) in which product resided.

5

Example 2

The following compounds were prepared from appropriate intermediates (such as those described hereinbefore) according to or by analogy with methods described herein (e.g. the procedure described above) and/or by standard solution phase chemistry techniques (mass spectra of the compounds, where recorded, are in brackets):

- 10 *tert*-butyl 5-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (m/z = 388);
- tert*-butyl 5-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (m/z = 342);
- 15 *tert*-butyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (m/z = 388);
- tert*-butyl 5-[3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (m/z = 371);
- 20 *tert*-butyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (m/z = 358);
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (m/z = 359);
- 4-[(2*R*)-3-[5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]oxybenzonitrile (m/z = 452);
- 25 4-[(3-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl)-amino]benzonitrile (m/z = 391);
- 4-[(3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl)amino]benzonitrile (m/z = 369);

- 4-({3-[5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl} amino)benzonitrile ($m/z = 435$);
- 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide ($m/z = 329$);
- 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]-*N*-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide ($m/z = 493$);
- 4-{2-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}-benzonitrile ($m/z = 378$);
- 4-[4-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-1-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]benzonitrile ($m/z = 542$);
- 4-{2-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy} benzonitrile ($m/z = 356$);
- 4-{1-(3,4-dimethoxyphenoxy)-4-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]butyl} benzonitrile ($m/z = 520$);
- 4-{2-[5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy} benzonitrile ($m/z = 422$);
- 4-{1-(3,4-dimethoxyphenoxy)-4-[5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]butyl} benzonitrile ($m/z = 586$);
- 4-({(2*S*)-3-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl} oxy)benzonitrile;
- 4-({(2*S*)-3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl} oxy)benzonitrile ($m/z = 386$);
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide ($m/z = 342$);
- tert*-butyl 5-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 522$);
- tert*-butyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl} hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 420$);
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;

- N*-{[5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-(4-methoxyphenyl)-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-{4-[(trifluoromethyl)-thio]phenyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 507);
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 10 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-(cyclopropylmethyl)-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 385);
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-isopropylhexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-(3,4-difluorophenyl)-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 443);
- 15 *N*-butyl-5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 387);
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 20 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-(4-methoxyphenyl)hexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-{4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl}-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 490);
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylhexa-
- 25 hydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-(cyclopropylmethyl)hexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 490);
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 356);

- 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl})\text{amino}]\text{propyl}\}$ -*N*-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 426);
N-butyl-5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl})\text{amino}]\text{propyl}\}$ hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
N- $\{[5-[2-(4\text{-cyanophenoxy})\text{ethyl}]\text{hexahydropyrrolo[3,4-}c]\text{pyrrol-2(1}H\text{-yl)carbonyl}\}$ -4-methylbenzenesulfonamide;
- 10 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 407);
5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*- $\{4-[(\text{trifluoromethyl})\text{thio}]\text{phenyl}\}$ hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 477);
5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 15 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 355);
5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 343);
5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 413);
- 20 *N*-butyl-5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 357);
5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl})\text{sulfonyl}]\text{propyl}\}$ -*N*-ethylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 25 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl})\text{sulfonyl}]\text{propyl}\}$ -*N*-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
N- $\{[5-\{3-[(4\text{-cyanophenyl})\text{sulfonyl}]\text{propyl}\}\text{hexahydropyrrolo[3,4-}c]\text{pyrrol-2(1}H\text{-yl)carbonyl}\}$ -4-methylbenzenesulfonamide;
- 30 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl})\text{sulfonyl}]\text{propyl}\}$ -*N*-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;

- 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}\}$ - N - $\{4-[(\text{trifluoromethyl})\text{thio}]$ -phenyl $\}$ hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 539$);
- 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}\}$ - N -tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylhexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide;
- 5 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}\}$ - N -(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 417$);
- 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}\}$ - N -isopropylhexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide;
- 5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}\}$ - N -(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 475$);
- 10 N -butyl-5- $\{3-[(4\text{-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}\}$ hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 419$);
- 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -ethylhexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 358$);
- 15 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide;
- N - $\{[5-[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrol-2($1H$)-yl]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 436$);
- 20 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N - $\{4-[(\text{trifluoromethyl})\text{thio}]$ -phenyl $\}$ hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 506$);
- 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 384$);
- 25 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -isopropylhexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 372$);
- 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 442$);
- 5- $\{[(2S)\text{-}2\text{-amino-}3\text{-(}4\text{-cyanophenoxy)propyl}\}$ - N -butylhexahydropyrrolo $[3,4\text{-c}]$ pyrrole-2($1H$)-carboxamide ($m/z = 386$);
- 30

- 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-ethylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 5 *N*-{[5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]carbonyl}-4-methylbenzenesulfonamide;
- 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 432);
- 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-{4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 502);
- 10 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 410);
- N*-(cyclopropylmethyl)-5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 380);
- 15 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 368);
- 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-*N*-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- N*-butyl-5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide (*m/z* = 382);
- 20 ethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 360);
- 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 404);
- 25 1-cyano-1-methylethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- but-2-ynyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 384);
- 2-methoxyethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 30

- 3-(methylsulfonyl)propyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 2-morpholin-4-ylethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 5 2-pyridin-4-ylethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 437);
- 2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)ethyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)-ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 10 ethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 343);
- 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 387);
- 15 1-cyano-1-methylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 382);
- but-2-ynyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 367);
- 2-methoxyethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo-
- 20 [3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 373);
- 3-(methylsulfonyl)propyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 2-morpholin-4-ylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 25 2-pyridin-4-ylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (*m/z* = 420);
- 2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)ethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;
- 30

- ethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 330$);
- 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 374$);
- 5 1-cyano-1-methylethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 369$);
- but-2-ynyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 354$);
- 2-methoxyethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 359$);
- 10 3-(methylsulfonyl)propyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 422$);
- 2-morpholin-4-ylethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 415$);
- 15 2-pyridin-4-ylethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 407$);
- 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 456$);
- 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide ($m/z = 403$);
- 20 ethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 392$);
- 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 436$);
- 25 1-cyano-1-methylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 431$);
- but-2-ynyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 416$);

- 2-methoxyethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo-
[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 422$);
- 3-(methylsulfonyl)propyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexa-
hydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 484$);
- 5 2-morpholin-4-ylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 477$);
- 2-pyridin-4-ylethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 469$);
- 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-
10 hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate ($m/z = 518$);
- 5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-
hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide ($m/z = 465$);
- 4-({(2*S*)-3-[5-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-
yl]-2-hydroxypropyl}oxy)benzonitrile ($m/z = 342$);
- 15 4-({(2*S*)-3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-
pyrrol-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl}oxy)benzonitrile ($m/z = 456$);
- 2-[5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-
pyrrol-2(1*H*)-yl]-*N*-isopropylacetamide ($m/z = 387$);
- 4-({(2*S*)-3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-
20 2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl}oxy)benzonitrile ($m/z = 422$);
- 4-({(2*S*)-2-hydroxy-3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-
c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}oxy)benzonitrile ($m/z = 390$);
- 4-({3-[5-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-
propyl}amino)benzonitrile ($m/z = 325$);
- 25 4-({3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-
2(1*H*)-yl]propyl}amino)benzonitrile ($m/z = 439$);
- 2-[5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-
2(1*H*)-yl]-*N*-isopropylacetamide ($m/z = 370$);
- 4-({3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-
30 propyl}amino)benzonitrile ($m/z = 404$ (M-1));

- 4-({3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}amino)benzonitrile ($m/z = 373$);
- 4-{2-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy} benzonitrile ($m/z = 426$);
- 5 2-[5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-*N*-isopropylacetamide ($m/z = 357$);
- 4-{2-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-ethoxy} benzonitrile ($m/z = 392$);
- 4-{2-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy} benzonitrile ($m/z = 360$);
- 10 4-{2-[5-(4-fluorobenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}-benzonitrile ($m/z = 366$);
- 4-({3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitrile ($m/z = 418$);
- 15 4-({3-[5-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-propyl}sulfonyl)benzonitrile ($m/z = 375$);
- 4-({3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitrile ($m/z = 488$);
- 2-[5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-*N*-isopropylacetamide ($m/z = 419$);
- 20 4-({3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]-propyl}sulfonyl)benzonitrile ($m/z = 454$);
- 4-({3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitrile ($m/z = 422$);
- 25 4-({3-[5-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitrile ($m/z = 468$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}oxy)benzonitrile ($m/z = 385$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}oxy)benzonitrile ($m/z = 341$);
- 30

- 4-({(2*S*)-3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]-pyrrol-2(1*H*)-yl]-2-aminopropyl}oxy)benzonitrile (*m/z* = 455);
- 2-[5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]-pyrrol-2(1*H*)-yl]-*N*-isopropylacetamide (*m/z* = 386);
- 5 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]-pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}oxy)benzonitrile (*m/z* = 421);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}oxy)benzonitrile (*m/z* = 389);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-(4-fluorobenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propyl}oxy)benzonitrile (*m/z* = 395);
- 10 4-{2-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}isophthalonitrile (*m/z* = 381);
- 4-{2-[5-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]-ethoxy}isophthalonitrile (*m/z* = 337);
- 15 4-{2-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}isophthalonitrile (*m/z* = 451);
- 2-[5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]-*N*-isopropylacetamide (*m/z* = 382);
- 4-{2-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]-ethoxy}isophthalonitrile (*m/z* = 417);
- 20 4-{2-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}isophthalonitrile (*m/z* = 385);
- 4-{2-[5-(4-fluorobenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}-isophthalonitrile (*m/z* = 391);
- 25 4-{2-[5-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]ethoxy}isophthalonitrile (*m/z* = 431);
- tert*-butyl 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 3,3-dimethyl-2-oxobutyl 5-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate;
- 30

5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-methylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]-pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;

5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}-*N*-propylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]-pyrrole-2(1*H*)-carboxamide;

5 *N*-allyl-5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]-pyrrole-2(1*H*)-carboxamide; and

N-(*tert*-butyl)-5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxamide.

10 Example 3

Compounds of the above Examples were tested in Test A above and were found to exhibit D_{10} values of at least 5.5

Example 4

15 Compounds of the above Examples were tested in Test B above and were found to have pIC_{50} values of at least 4.5.

Abbreviations

20	Ac	=	acetyl
	API	=	atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
	aq.	=	aqueous
	br	=	broad (in relation to NMR)
	Bt	=	benzotriazole
25	<i>t</i> -BuOH	=	<i>tert</i> -butanol
	CI	=	chemical ionisation (in relation to MS)
	<i>m</i> CPBA	=	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
	d	=	doublet (in relation to NMR)
	DBU	=	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
30	DCM	=	dichloromethane

	dd	=	doublet of doublets (in relation to NMR)
	DMAP	=	4-dimethylaminopyridine
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	=	dimethylsulfoxide
5	EDC	=	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide
	Et	=	ethyl
	EtOAc	=	ethyl acetate
	eq.	=	equivalents
	ES	=	electrospray (in relation to MS)
10	FAB	=	fast atom bombardment (in relation to MS)
	h	=	hour(s)
	HCl	=	hydrochloric acid
	HEPES	=	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
	HPLC	=	high performance liquid chromatography
15	IMS	=	industrial methylated spirits
	IPA	=	<i>iso</i> -propyl alcohol (propan-2-ol)
	m	=	multiplet (in relation to NMR)
	Me	=	methyl
	MeCN	=	acetonitrile
20	MeOH	=	methanol
	min.	=	minute(s)
	m.p.	=	melting point
	MS	=	mass spectroscopy
	NADPH	=	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced
25			form
	OAc	=	acetate
	Pd/C	=	palladium on carbon
	q	=	quartet (in relation to NMR)
	rt	=	room temperature
30	s	=	singlet (in relation to NMR)

t	=	triplet (in relation to NMR)
TEA	=	triethylamine
THF	=	tetrahydrofuran
tlc	=	thin layer chromatography

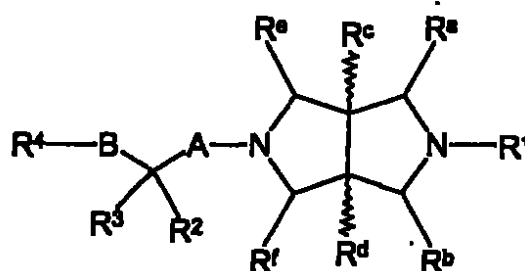
s

Prefixes *n*-, *s*-, *i*-, *t*- and *tert*- have their usual meanings: normal, secondary, *iso*, and tertiary.

53

Claims

1. A compound of formula I,



wherein

the wavy lines represent optional relative *cis*- or *trans*- stereochemistry;

- 10 R^1 represents C_{1-12} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het¹, $-C(O)R^{3a}$, $-OR^{3b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ and $-S(O)_2R^9$, Het², $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ or $-S(O)_2R^9$;
- 15 R^{3a} to R^{5d} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, C_{1-6} alkoxy, halo, cyano, nitro, aryl, Het³ and $-NHC(O)R^{10}$), aryl or Het⁴, or R^{3d} , together with R^8 , represents C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom
- 20 and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);
- R^{10} represents H, C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano, aryl and $-NHC(O)R^{11}$) or aryl;
- R^{11} represents H, C_{1-4} alkyl or aryl;

R^6 represents H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, $-C(O)R^{12a}$, $-C(O)OR^{12b}$ or $-C(O)N(H)R^{12c}$;

R^{12a} , R^{12b} and R^{12c} represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, or R^{12a} and R^{12c} represent H;

X represents O or S;

R^7 represents, at each occurrence when used herein, aryl or C_{1-12} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, C_{1-6} alkoxy, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ and Het⁵);

R^{13a} and R^{13b} independently represent C_{1-6} alkyl or aryl;

R^8 represents, at each occurrence when used herein, H, C_{1-12} alkyl, C_{1-6} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy), -D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁶, -D-N(H)C(O) R^{14a} , -D-S(O)₂ R^{15a} , -D-C(O) R^{14b} , -D-C(O)OR^{15b}, -D-C(O)N(R^{14c}) R^{14d} , or R^8 , together with R^{5d} , represents C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);

R^{14a} to R^{14d} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{14c} and R^{14d} together represent C_{3-6} alkylene;

R^{15a} and R^{15b} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl;

D represents a direct bond or C_{1-6} alkylene;

R^9 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl or Het⁷;

5 R^2 represents H, halo, C_{1-6} alkyl, $-E-OR^{16}$, $-E-N(R^{17})R^{18}$ or, together with R^3 , represents =O;

R^3 represents H, C_{1-6} alkyl or, together with R^2 , represents =O;

R^{16} represents H, C_{1-6} alkyl, $-E-aryl$, $-E-Het^8$, $-C(O)R^{19a}$, $-C(O)OR^{19b}$ or $-C(O)N(R^{20a})R^{20b}$;

10 R^{17} represents H, C_{1-6} alkyl, $-E-aryl$, $-E-Het^8$, $-C(O)R^{19a}$, $-C(O)OR^{19b}$, $-S(O)_2R^{19c}$, $-[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b}$ or $-C(NH)NH_2$;

R^{18} represents H, C_{1-6} alkyl, $-E-aryl$ or $-C(O)R^{19d}$;

R^{19a} to R^{19d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het⁸), aryl, Het¹⁰, or R^{19a} and R^{19d} independently represent H;

R^{20a} and R^{20b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het¹¹), aryl, Het¹², or together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an O atom;

E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C_{1-4} alkylene;

p represents 1 or 2;

25 A represents $-G-$, $-J-N(R^{21})-$ or $-J-O-$ (in which latter two groups, $N(R^{21})-$ or $O-$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

B represents $-Z-$, $-Z-N(R^{22})-$, $-N(R^{22})-Z-$, $-Z-S(O)_n-$, $-Z-O-$ (in which latter two groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

G represents a direct bond or C_{1-6} alkylene;

30 J represents C_{2-6} alkylene;

Z represents a direct bond or C₁₋₄ alkylene;

R²¹ and R²² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

- 5 R⁴ represents aryl or Het¹³, both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} and (in the case of Het¹³ only) oxo;
- 10 Het¹³ represents a four- to twelve-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur;

- Het¹ to Het¹² independently represent, at each occurrence when used herein, four- to twelve-membered heterocyclic groups containing one or more
- 15 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents including =O, -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};
- 20

R^{23a} to R^{23d} independently represent, at each occurrence when used herein, C₁₋₆ alkyl;

- R^{24a} to R^{24p} independently represent, at each occurrence when used herein,
- 25 H or C₁₋₆ alkyl;

n represents, at each occurrence, 0, 1 or 2; and

R^a to R^f independently represent H or C₁₋₄ alkyl;

wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

5

provided that:

(a) when R^3 represents H or C_{1-4} alkyl; and

A represents $-J-N(R^{21})-$ or $-J-O-$;

10 then B does not represent $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ or $-N(R^{22})-Z-$ (in which latter group $-N(R^{22})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

(b) when R^2 represents $-E-OR^{16}$ or $-E-N(R^{17})R^{18}$ in which E represents a direct bond, then:

(i) A does not represent a direct bond, $-J-N(R^{21})-$ or $-J-O-$; and

15 (ii) B does not represent $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ or $-N(R^{22})-Z-$ (in which latter group $-N(R^{22})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

(c) Het^1 and Het^{13} do not represent 9-membered heterocycles that contain a fused benzene or pyridine ring; and

20 (d) the compound is not:

3,7-bis(1-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;

2-{4-(7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-3-yl)butyl}-1,2-

benzothiazol-3-one-1,1-dioxide;

3-methyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;

25 3-cyclohexyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;

3-(thiazol-2-yl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane;

3-(2-pyrimidyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane; or

3-(5,5-dimethoxy)pentyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane.

2. A compound as claimed in Claim 1, wherein, in the compound of formula I, the optional substituents on aryl and aryloxy groups are one or more groups selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alkoxy, Het¹, aryl (which aryl group
5 may not be substituted with any further aryl groups), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} and -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}, wherein Het¹, R^{23a} to R^{23d}, R^{24a} to R^{24p} and n are as defined in Claim 1.

10

3. A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein the wavy lines represent relative *cis*-stereochemistry.

4. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3, wherein R¹
15 represents C₁₋₈ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, optionally substituted phenyl, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ and -S(O)₂-C₁₋₆ alkyl), Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ or -S(O)₂R⁹.

20 5. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 4, wherein R^{5a} and R^{5b} independently represent, at each occurrence, H, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, C₁₋₄ alkoxy and halo), optionally substituted phenyl or Het⁴.

25 6. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 5, wherein R⁷ represents, at each occurrence, C₁₋₈ alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, optionally substituted phenyl, C₁₋₄ alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} and Het⁵).

30

7. A compound as claimed in Claim 6, wherein R^{13a} and R^{13b} independently represent C_{1-6} alkyl.
8. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, wherein R^8 represents, at each occurrence, C_{1-8} alkyl (which group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano and C_{1-4} alkoxy), -D-(optionally substituted phenyl), -D-Het⁶, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)- C_{1-6} alkyl or -D-C(O)OR^{15b}.
9. A compound as claimed in Claim 8, wherein R^{15a} and R^{15b} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano and optionally substituted phenyl) or optionally substituted phenyl.
10. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9, wherein D represents a direct bond or C_{1-3} alkylene.
11. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 10, wherein R^9 represents, at each occurrence, C_{1-3} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, cyano and optionally substituted phenyl) or optionally substituted phenyl.
12. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 11, wherein R^2 represents H, C_{1-2} alkyl, -OR¹⁶, -N(H)R¹⁷ or, together with R^3 , represents =O.
13. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 12, wherein R^3 represents H, C_{1-2} alkyl or, together with R^2 , represents =O.

14. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 13, wherein R^{16} represents H, C_{1-4} alkyl, -E-optionally substituted phenyl, $-C(O)R^{19a}$ or $-C(O)N(H)R^{20a}$.
- 5 15. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 13, wherein R^{17} represents H, C_{1-4} alkyl, -E-optionally substituted phenyl, $-C(O)R^{19a}$ or $-C(O)OR^{19b}$.
- 10 16. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 15, wherein R^{19a} and R^{19b} independently represent, at each occurrence, C_{1-6} alkyl, optionally substituted phenyl or Het¹⁰.
17. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 14, wherein R^{20a} represents H or C_{1-4} alkyl.
- 15 18. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 17, wherein E represents, at each occurrence, a direct bond or C_{1-3} alkylene.
19. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 18, wherein A
20 represents -G-.
20. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 19, wherein B represents -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- (in which latter three groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3).
- 25 21. A compound as claimed in Claim 19, wherein G represents a direct bond or C_{1-3} alkylene.
22. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 21, wherein Z
30 represents a direct bond or C_{1-3} alkylene.

57
37

23. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 22, wherein R^4 represents phenyl or Het^{13} , both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-4} alkoxy, optionally substituted phenyl, $-C(O)N(H)R^{24a}$, $-N(H)C(O)R^{24b}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23a}$ and $-S(O)_2N(R^{24a})R^{24p}$.

24. A compound as claimed in Claim 23, wherein Het^{13} represents a five- to ten-membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur.

25. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 24, wherein Het^1 to Het^{12} independently represent, at each occurrence when used herein, five- to ten-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents including $=O$, $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, optionally substituted phenyl, $-NH_2$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24a}$, $-N(H)C(O)R^{24b}$ and $-S(O)_2R^{23a}$.

20

26. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 25, wherein R^a to R^f independently represent H or C_{1-2} alkyl.

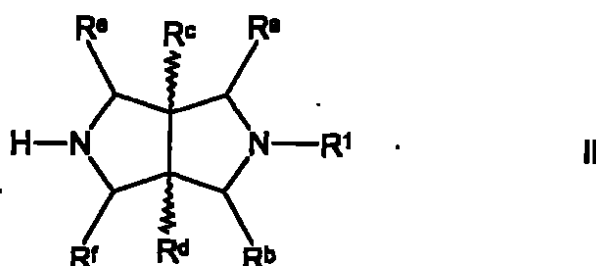
27. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 26, wherein optional substituents on phenyl groups are one or more groups selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-4} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-4} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24a}$, $-N(H)C(O)R^{24b}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23a}$ and $-S(O)_2N(R^{24a})R^{24p}$.

30

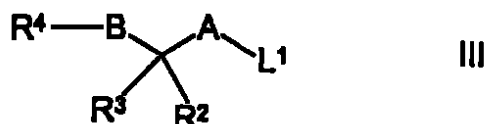
28. A compound as claimed in Claim 27, wherein R^{23a} to R^{23e} , R^{24e} , R^{24d} , R^{24a} , R^{24b} , R^{24j} , R^{24n} and R^{24p} independently represent C_{1-4} alkyl.
29. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 28, wherein n
5 represents 0 or 2.
30. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 29, wherein alkyl groups and alkoxy groups may be, unless otherwise specified:
- (i) straight- or branched-chain or cyclic or part cyclic/acyclic;
 - 10 (ii) saturated or unsaturated;
 - (iii) interrupted by one or more oxygen atoms; and/or
 - (iv) substituted by one or more fluoro or chloro atoms.
31. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any
15 one of Claims 1 to 30 in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.
32. A pharmaceutical formulation for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia, comprising a compound as defined in any one
20 of Claims 1 to 30.
33. A compound as defined in any one of Claims 1 to 30 for use as a pharmaceutical.
- 25 34. A compound as defined in any one of Claims 1 to 30, but without provisos (c) and (d), for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

7450

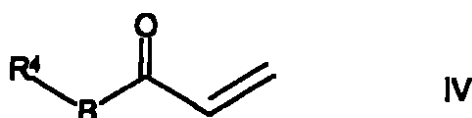
35. The use of a compound as defined in any of one Claims 1 to 30, but without provisos (c) and (d), as active ingredient for the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.
36. The use as claimed in Claim 35, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.
37. 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 30, but without provisos (c) and (d), to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.
38. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in Claim 1 which comprises:
- (a) reaction of a compound of formula II,



wherein R^1 and R^a to R^f are as defined in Claim 1, with a compound of formula III,

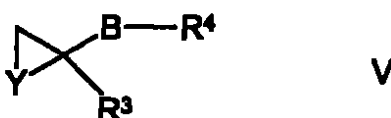


- wherein L^1 represents a leaving group and R^2 , R^3 , R^4 , A and B are as defined in Claim 1;
- (b) for compounds of formula I in which A represents C_2 alkylene and R^2 and R^3 together represent $=O$, reaction of a corresponding compound of formula II, as defined above, with a compound of formula IV,



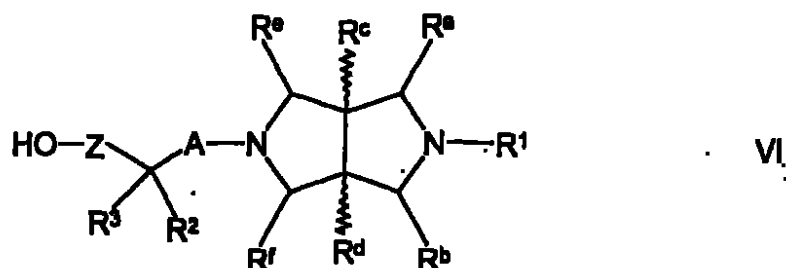
wherein R^4 and B are as defined in Claim 1;

- (c) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and R^2 represents $-OH$ or $-N(H)R^{17}$, reaction of a corresponding compound of formula II, as defined above, with a compound of formula V,



wherein Y represents O or $N(R^{17})$ and R^3 , R^4 , R^{17} and B are as defined in Claim 1;

- (d) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene, B represents C_{1-4} alkylene and R^2 and R^3 both represent H, reduction of a corresponding compound of formula I in which R^2 and R^3 together represent $=O$;
- (e) for compounds of formula I in which R^2 and R^3 both represent H and (1) A represents a single bond or $-J-N(R^{21})$ and B represents C_{1-4} alkylene, or
- (2) A represents C_{1-6} alkylene and B represents $N(R^{22})$ or $-N(R^{22})-Z-$ (in which latter group $-N(R^{22})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3), reduction of a corresponding compound of formula I in which R^2 and R^3 together represent $=O$;
- (f) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene, B represents a direct bond, C_{1-4} alkylene, $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_n-$ or $-Z-O-$ (in which latter three groups Z represents C_{1-4} alkylene), R^2 represents OH and R^3 represents H, reduction of a corresponding compound of formula I in which R^2 and R^3 together represent $=O$;
- (g) for compounds of formula I in which B represents $-Z-O-$, reaction of a compound of formula VI,



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^a to R^f , A and Z are as defined in Claim 1, with a compound of formula VII,



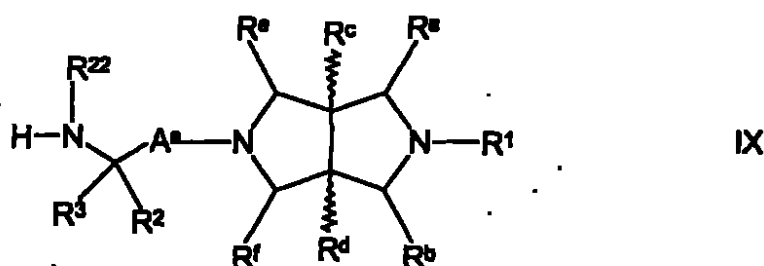
5 in which R^4 is as defined in Claim 1;

(h) for compounds of formula I in which B represents $-Z-O-$, reaction of a compound of formula VI, as defined above, with a compound of formula VIII,



wherein L^2 represents a leaving group and R^4 is as defined in Claim 1;

10 (i) for compounds of formula I in which A represents C_{1-6} alkylene and B represents $-N(R^{22})-Z-$ (wherein the group $-N(R^{22})-$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3), reaction of a compound of formula IX,

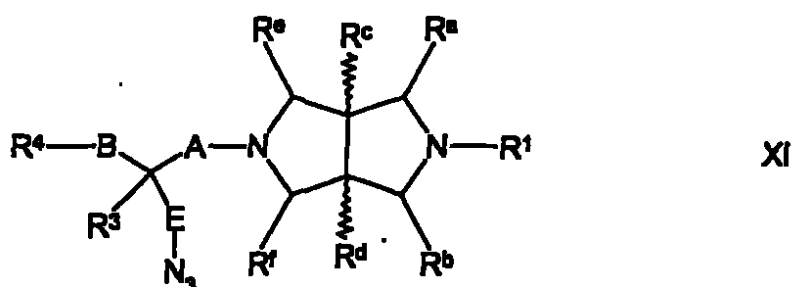


15 wherein A represents C_{1-6} alkylene and R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} and R^a to R^f are as defined in Claim 1 with a compound of formula X,



wherein L^2 is as defined above and R^4 and Z are as defined in Claim 1;

(j) for compounds of formula I in which B represents $-E-NH_2$, reduction of a corresponding compound of formula XI,



XI

wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^8 to R^7 , A, B and E are as defined in Claim 1;

(k) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$, reaction of a corresponding compound of formula

I in which R^2 represents $-E-N(R^{18})H$ with a compound of formula XII,



wherein R^{20a} is as defined in Claim 1;

(l) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents

$-E-NH_2$ with oxalic acid diamide;

(m) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-N(R^{17})R^{18}$, wherein R^{17} and R^{18} are as defined in Claim 1, provided that R^{17} does not represent H, reaction of a corresponding compound of formula I, in which R^2 represents $-D-N(H)R^{18}$ with a compound of formula XIII,



wherein R^{17a} represents R^{17} as defined in Claim 1 except that it does not represent H, and L^3 represents a leaving group;

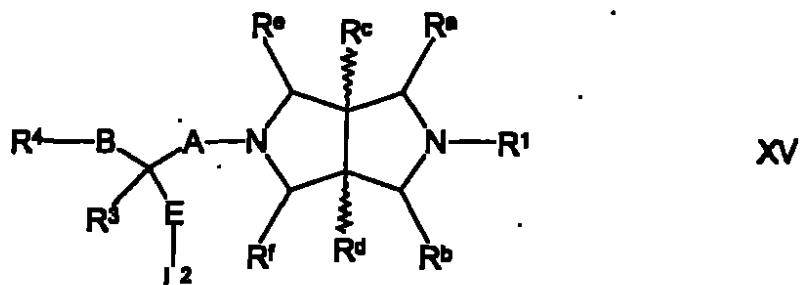
(n) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-OR^{16}$ in which R^{16} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁸, reaction of a corresponding

compound of formula I in which R^2 represents $-E-OH$ with a compound of formula XIV,



wherein R^{16a} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁸, wherein Het⁸ is as defined in Claim 1;

(o) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-OR^{16}$ (in which R^{16} represents C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-E$ -Het⁵), reaction of a corresponding compound of formula XV,



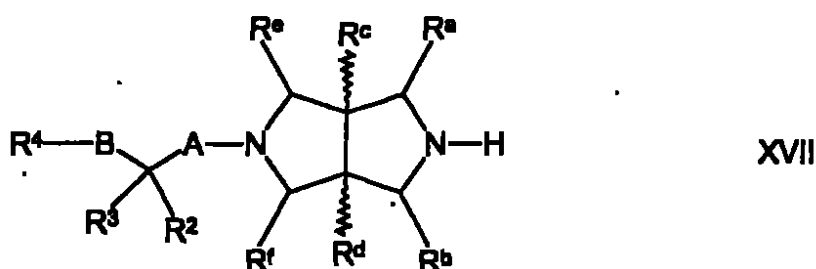
- 5 wherein L^2 is as defined above and R^1, R^3, R^4, R^a to R^f, A, B and E are as defined in Claim 1 with a compound of formula XIV as defined above;
- (p) for compounds of formula I in which R^2 represents $-E-OR^{16}$; wherein R^{16} is as defined in Claim 1, provided that it does not represent H, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^2 represents
- 10 $-E-OH$ with a compound of formula XVI,



wherein R^{16b} represents R^{16} as defined in Claim 1, except that it does not represent H, and L^4 represents a leaving group;

- (q) for compounds of formula I in which R^2 represents halo, substitution of
- 15 a corresponding compound of formula I in which R^2 represents $-OH$, using a halogenating agent;

(r) reaction of a corresponding compound of formula XVII,

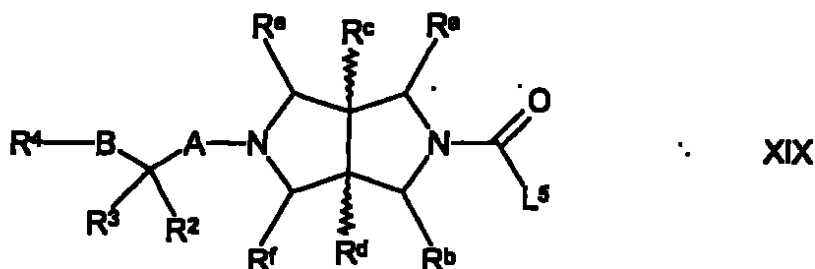


- wherein R^2, R^3, R^4, R^a to R^f, A and B are as defined in Claim 1, with a
- 20 compound of formula XVIII,



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

(s) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)XR^7$ or $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, reaction of a compound of formula XIX,



5 wherein R^2, R^3, R^4, R^a to R^f , A and B are as defined in Claim 1 and L^5 is as defined above, with a compound of formula XX,



wherein R^{26} represents $-XR^7$ or $-N(R^8)R^{5d}$ and R^{5d}, R^7, R^8 and X are as defined in Claim 1;

10 (t) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)N(H)R^8$, reaction of a corresponding compound of formula XVII, as defined above, with a compound of formula XXI,



wherein R^8 is as defined in Claim 1;

15 (u) for compounds of formula I in which R^1 represent C_{1-12} alkyl, which alkyl group is substituted at the C-2 carbon (relative to the bispidine nitrogen) with OH or $N(H)R^6$, and is otherwise optionally substituted with one or more further substituents as specified in Claim 1 for R^1 , reaction of a corresponding compound of formula XVII, as defined above, with a
20 compound of formula XXII,

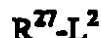


wherein Y^8 represents O or $N(R^6)$, R^{1a} represents C_{1-10} alkyl, optionally substituted with one or more substituents as specified in Claim 1 for R^1 and R^6 is as defined in Claim 1;

6261

(v) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)OR^7$ and R^a and/or R^b represent C_{1-4} alkyl, reaction of a corresponding compound of formula I in which R^1 represents $-C(O)OR^7$ and R^a and R^b represent H with one or more equivalents of a compound of formula XXIII,

5



XXIII

wherein R^{27} represents C_{1-4} alkyl and L^2 is as defined above, in the presence of a base capable of deprotonating the 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane ring at the position α -to the nitrogen bearing the $-C(O)OR^7$ group;

(w) for compounds of formula I which are 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane-nitrogen *N*-oxide derivatives, oxidation of the corresponding 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane nitrogen of a corresponding compound of formula I;

(x) for compounds of formula I which are C_{1-4} alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane nitrogen, reaction, at the 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XXIII, as defined above;

(y) conversion of one substituent on R^4 to another using techniques well known to those skilled in the art;

(z) conversion of one R^1 group to another using techniques well known to those skilled in the art; or

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

39. A compound of formula II, as defined in Claim 38, or a protected derivative thereof, provided that when R^a to R^f all represent H, then R^1 does not represent:

- (i) C_{1-12} alkyl optionally substituted by aryl or Het¹;
- (ii) $-C(O)-$ (optionally substituted aryl); or
- (iii) *tert*-butyloxycarbonyl.

40. A compound of formula VI, as defined in Claim 38, or a protected derivative thereof
41. A compound of formula IX, as defined in Claim 38, or a protected
5 derivative thereof
42. A compound of formula XI, as defined in Claim 38, or a protected derivative thereof
- 10 43. A compound of formula XV, as defined in Claim 38, or a protected derivative thereof
44. A compound of formula XVII, as defined in Claim 38, or a protected derivative thereof, provided that when B represents Z, then R² represents
15 -E-O-(optionally substituted aryl).
45. A compound of formula XIX, as defined in Claim 38, or a protected derivative thereof

91.389
6362

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100228-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE02/00152	International filing date (day/month/year) 29.01.2002	Priority date (day/month/year) 02.02.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 487/04, A61K 31/40, A61K 31/407, 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 4 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 _____ 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 21.08.2002	Date of completion of this report 12.05.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Carolina Gómez Lagelöf/EÖ Telephone No. 08-782 25 00

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00152

6463

1. Basis of the report

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

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ 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/SE02/00152

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

I. 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. 37

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 37

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.

1. Statement

Claims

1-36. 38-45

YES

Chapters

NO

Claims

1-36. 38-45

YES

Claims

NO

Claims

1-36. 38-45

YES

Claims

NO

The following documents were found:

D1: WO 01/04107 A1

D2: Obst et al. Synthesis of novel nonpeptidic thrombin inhibitors. *Helv. Chim. Acta* 2000, 83(5), 855-909

D3: WO 97/11945 A1

D4: DE 3930266

Document D1 shows substituted butyrolactones and their use in the treatment of diseases caused by a hyperfunction of hypofunction of the glutamatergic system. On page 7 in the document the compound 3,7-diazabicyclo [3.3.0]octane is shown as an alternative R-group in Formula 1.

Document: D2 relates to the synthesis of nonpeptidic thrombin inhibitors. 3,7-diazabicyclo [3.3.0]octane compounds play a central role in several synthesis. Scheme 4-7.

Document D3 discloses 3,7-diazabicyclo [3.3.0]octane derivatives that are agonists of the 5-HT1-receptor.

In document D4 a similar compound is shown (see formula III, page 6). The compounds are used in the treatment of ischaemic heart diseases.

The documents show the general state of the art.

Thus, claims 1-36, 38-45 are considered to fulfil the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 487/04, A61K 31/40, A61K 31/407, A61P 9/06
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0104107 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 18 January 2001 (18.01.01), claim 1, RN 321129-97-9	1-5
X	WO 9711945 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 3 April 1997 (03.04.97), claims 1-9	38-45
X	DE 3930266 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH), 14 March 1991 (14.03.91), CAPLUS RN 86732-28-7, former III	6-36, 38-45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2002

Date of mailing of the international search report

02-05-2002

Name and mailing address of the ISA/
 Swedish Patent Office
 Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
 Facsimile No. +46 8 666 03 86

Authorized officer

Fernando Farieta/EÖ
 Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00152

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.: 37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00152

6767

Claim 37 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/00152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Helvetica Chimica Acta, Volume 83, 2000, Ulrike Obst et al, "Synthesis of Novel Nonpeptidic Thrombin Inhibitors", page 855 - page 909, RN 170805-41-1, synthesis, schema 4-7 --	6-36, 38-45
A	EP 0728758 A1 (F. HOFFMAN-LA ROCHEAG), 28 August 1996 (28.08.96), CAPLUS RN 170805-43-3, 170805-44-4, claims 1-18 --	1-45
A	Tetrahedron Asymmetry, Volume 5, Nr 4, 1994, István E. Markó et al, "Assymmetric Grignard Addition to Aldehydes. An Example of Inverse Temperature Dependence of Enantiomeric Excess", page 569 - page 572, CAPLUS RN 156569-65-2 --	38-45
A	Chemistry & Biology, Volume 4, April 1997, Ulrike Obst et al, "Molecular recognition at the thrombin active site: structurebased design and synthesis of potent and selective thrombin inhibitors and the X-ray crystal structures of two thrombin-inhibitor complexes", page 287 - page 295, CAPLUS RN 192066-99-2, page 294 --	1-45
A	Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Volume 34, No 16, 1995, Ulrike Obst et al, "Design of Novel, Nonpeptidic Thrombin Inhibitors and Structure of a Thrombin-Inhibitor Complex", page 1739 - page 1742, RN 170805-66-0, 170805-56-8, 170805-56-3, 170805-57-9, 170805-68-2 -- -----	1-45

6468

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/01/02

International application No.
PCT/SE 02/00152

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
NO	0104107	A1	18/01/01	AU	5822500 A	30/01/01
				DE	19932621 A	26/04/01
NO	9711945	A1	03/04/97	AU	6994496 A	17/04/97
				GB	9519563 D	00/00/00
				US	6107321 A	22/08/00
DE	3930266	A1	14/03/91	AU	626453 B	30/07/92
				AU	6235390 A	14/03/91
				CA	2025006 A	12/03/91
				DD	299307 A	09/04/92
				EP	0417630 A	20/03/91
				FI	904470 D	00/00/00
				HU	55392 A	28/05/91
				HU	208137 B	30/08/93
				HU	905851 D	00/00/00
				IE	903279 A	10/04/91
				IL	95621 A	24/06/94
				JP	3167192 A	19/07/91
				NO	903939 A	12/03/91
				NZ	235269 A	26/11/91
				PT	95258 A	22/05/91
				US	5179090 A	12/01/93
				ZA	9007170 A	27/05/92
EP	0728758	A1	28/08/96	CN	1056844 B	27/09/00
				CN	1136567 A	27/11/96
				JP	2885682 B	26/04/99
				JP	8245624 A	24/09/96
				US	5686459 A	11/11/97

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 100228-1 WO

Box No. I TITLE OF INVENTION

3,7-DIAZABICYCLO[3.3.0]OCTANES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.
+46 8 553 260 00

Facsimile No.
+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
SE

State (that is, country) of residence:
SE

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BJÖRSNE, Magnus
AstraZeneca R&D Mölndal
S-431 83 Mölndal
Sweden

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
SE

State (that is, country) of residence:
SE

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America

☒ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.
+46 8 553 260 00

Facsimile No.
+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

70

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PONTÉN, Fritiof
AstraZeneca R&D Mölndal
S-431 83 Mölndal
Sweden

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

STRANDLUND, Gert
AstraZeneca R&D Mölndal
S-431 83 Mölndal
Sweden

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SVENSSON, Peder
Nordenskiöldsgatan 12
S-413 09 Göteborg
Sweden

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WILSTERMANN, Michael
AstraZeneca R&D Mölndal
S-431 83 Mölndal
Sweden

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐	☐	☐
☐	☐	☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 02.02.2001 (02 February 2001)	0100326-8	SE		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / SE

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

18.10.2001

SE 01/00127

SE

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | | |
|---|--|---|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : | |
| ☒ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : | 1 |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : | |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : | |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : | |

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this international application,

AstraZeneca AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(ii) AstraZeneca AB is entitled as employer of the inventors, BJÖRSNE, Magnus; PONTÉN, Fritiof; STRANDLUND, Gert and WILSTERMANN, Michael

(iv) an assignment from SVENSSON, Peder to AstraZeneca AB, dated 9 February 2001

This declaration is made for the purposes of all designations, except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

1574

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 6
 description (excluding sequence listing part) : 96
 claims : 18
 abstract : 1
 drawings : _____

Sub-total number of sheets : 121

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : _____

Total number of sheets : 121

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | Number of items |
|---|-----------------|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 1 |
| 2. ☒ original separate power of attorney | 2 |
| 3. ☐ original general power of attorney | : |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: GF.3825/2001 | 1 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 1 | 1 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | : |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | : |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | : |
| 10. ☒ other (specify): ITS Report SE.01/00127 | 1 |

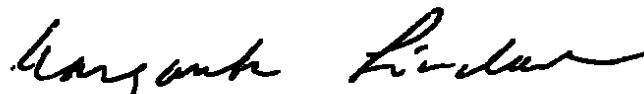
Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Södertälje, 29 January 2002



Margareta Linderöth
 Global Intellectual Property, AstraZeneca AB

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 1(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the list below:

IPEA/SE

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100228-1 WO	
International application No. PCT/SE02/00152	International filing date (day/month/year) 29 January 2002 (29.01.2002)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 02 February 2001 (02.02.2001)	
Title of invention 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.0]OCTANES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Telephone No. +46 8 553 260 00
	Facsimile No. +46 8 553 288 20
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BJÖRSNE, Magnus AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PONTÉN, Fritiof AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

STRANDLUND, Gert
AstraZeneca R&D Mölndal
S-431 83 Mölndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SVENSSON, Peder
Nordenskiöldsgatan 12
S-413 09 Göteborg
Sweden

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

WILSTERMANN, Michael
AstraZeneca R&D Mölndal
S-431 83 Mölndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☒ copy of general power of attorney;
reference number, if any: GF 643/2002 | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Södertälje, 20 August 2002



Christer Wahlström
Global Intellectual Property, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due
to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
8 de Agosto de 2002 (08.08.2002)

(10) Número Internacional de Publicación

PTC

WO 02/060902 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 487/04,
A61K 31/40, 31/407, A61P 9/06

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE02/00152

(22) Fecha de Presentación Internacional:
29 de Enero de 2002 (29.01.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0100326-8 2 de Febrero de 2001 (02.02.2001) SE

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de los Estados Unidos): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos
únicamente): BJÖRSNE, Magnus [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
PONTÉN, Fridolf [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal,
S-431 83 Mölndal (SE). STRANDLUND, Gert [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
SVENSSON, Peder [SE/SE]; Nordenskiöldsgatan 12, S-
413 09 Göteborg (SE). WILSTERMANN, Michael
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE).

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

(81) Países destinatarios (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,

Declaración bajo regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante a solicitar y a que
se le otorgue una patente (Regla 4.17(ii)) para las
siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente
ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— de titularidad de invención (Regla 4.17(iv)) para
Estados Unidos únicamente

publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: 3,7-DIAZABICICLO[3.3.0]OCTANOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS
CARDIACAS

(57) Extracto: Se proveen compuestos de fórmula (I), en donde R¹ a R⁴, R^a a R^f, A y B tienen los significados
dados en la descripción, que son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de arritmias,
en particular arritmias
atriales y ventriculares.

WO 02/060902 A1

3,7-DIAZABICICLO[3.3.0]OCTANOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos novedosos de utilidad farmacéutica, en particular compuestos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Antecedentes y Arte Previo

Arritmias cardíacas pueden definirse como anormalidades en la tasa, regularidad, o sitio de origen del impulso cardíaco o como alteraciones en la conducción que ocasiona una secuencia anormal de activación. Las arritmias pueden clasificarse clínicamente mediante el sitio presumido de origen (es decir, como arritmias supraventriculares, incluyendo arritmias atriales y atrioventriculares, y arritmias ventriculares) y/o mediante la tasa (es decir, bradiarritmias (lentas) y taquiarritmias (rápidas)).

En el tratamiento de arritmias cardíacas, el resultado negativo en ensayos clínicos (véase, por ejemplo, el resultado del Estudio de Supresión de Arritmia Cardíaca (CAST) reportado en *New England Journal of Medicine* 321, 406 (1989)) con fármacos antiarrítmicos "tradicionales", que actúan principalmente disminuyendo la velocidad de conducción (fármacos antiarrítmicos clase I), ha impulsado el desarrollo de fármacos hacia compuestos que selectivamente retrasan la re-polarización cardíaca, prolongando así el intervalo QT. Los fármacos antiarrítmicos clase III pueden definirse como fármacos que prolongan la duración del potencial de acción trans-membrana (que puede ser causado por un bloqueo de corrientes K^+ exteriores o de un aumento de corrientes iónicas internas) y refracción, sin afectar la conducción cardíaca.

Una de la desventajas claves de los fármacos conocidos hasta ahora que actúan retardando la re-polarización (clase III o en caso contrario) es que todos ellos son conocidos por exhibir una forma única de proarritmia conocida como *torsades de pointes* (entorchados de puntas) que, en ocasiones, pueden ser fatales. Desde el punto de vista de la seguridad, la minimización de este fenómeno (que, como se ha demostrado, también se exhibe como resultado de la administración de fármacos no cardíacos tales como fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, antihistaminas y antibióticos) es un problema clave a resolverse en la provisión de fármacos antiarrítmicos efectivos.

Fármacos antarrítmicos a base de bispidinas (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanos), son conocidos *inter alia* por las solicitudes de patente internacional WO 91/07405 y WO 99/31100, solicitudes de patente Europea 306 871, 308 843 y 665 228 y patentes de los Estados Unidos 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 y 5,468,858, así como artículos en revistas profesionales incluyendo *inter alia*: *J. Med. Chem.* 39, 2559, (1996); *Pharmacol. Res.* 24, 149 (1991); *Circulation* 90, 2032 (1994); y *Anal. Sci.* 9, 429, (1993). Compuestos a base de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano no se divulgan ni se sugieren en cualquiera de estos documentos.

Compuestos a base de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano son conocidos para uso en una variedad de aplicaciones médicas, incluyendo, *inter alia* como: agentes anti-migraña (como se describen en WO 98/06725 y WO 97/11945); antibióticos (como se describen en WO 97/10223 y WO 96/35691); neurolépticos (como se describen en WO 95/15327 y WO 95/13279); inhibidores de recaptación de serotonina (como se describen en WO 6/07656); inhibidores de trombina (como se describen en *Helvetica Chim. Acta* 83, 855 (2000), *Chem. & Biol.* 4, 287 (1997) y *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 34, 1739 (1995)); y agentes asiolíticos (como se describen en *J. Med. Chem.* 32, 1024 (1989)). Además, compuestos a base de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano se han usado en el tratamiento de, *inter alia*,

trastornos gastrointestinales (como se describen en DE 39 30 266 A1) y enfermedades causadas por funcionamiento defectuoso del sistema glutaminérgico (como se describen en WO 01/04107).

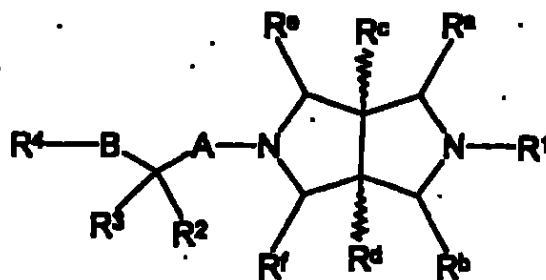
Otros compuestos 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano son conocidos como curiosidades químicas por *inter alia* J. Heterocíclico, Chem. 20, 321 (1983), Chem. Ber. 101, 3010 (1968), J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1475 (1983), Tetrahedron, Suppl. 8 Part I, 279 (1966) y J. Org. Chem. 61, 8897 (1996). Asimismo, 3,7-bis(1-feniletil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano es conocido por ser útil en controlar la enantioselectividad de reacciones entre reactivos Grignard y aldehídos (como se describen en Tetrahedron 5, 569 (1994)).

Ninguno de los documentos del arte previo ya mencionados que se refieren a 3,7-diaza-biciclo[3.3.0]octanos divulgan o aportan una sugerencia a que los compuestos divulgados en ellos puedan ser útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Sorprendentemente hemos encontrado que un grupo novedoso de compuestos a base de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]-octano exhiben actividad electrofisiológica, preferiblemente actividad electrofisiológica clase III y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Divulgación de la Invención

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



en donde

8483

las líneas en zigzag representan *cis*- o *trans*- estereoquímica relativa opcional;

R^1 representa C_{1-12} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ y $-S(O)_2R^9$), Het^2 , $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ o $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} a R^{5d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano, nitro, arilo, Het^3 y $-NHC(O)R^{10}$), arilo o Het^4 , o R^{5d} , junto con R^8 , representan C_{3-6} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más C_{1-3} grupos alquilo);

R^{10} representa H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, arilo y $-NHC(O)R^{11}$) o arilo;

R^{11} representa H, C_{1-4} alquilo o arilo;

R^6 representa H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, $-C(O)R^{12a}$, $-C(O)OR^{12b}$ o $-C(O)N(H)R^{12c}$;

R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} representan C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, o R^{12a} y R^{12c} representan H;

X representa O o S;

R^7 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, arilo o C_{1-12} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, arilo, C_{1-6} alcoxi, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ y Het^5);

R^{13a} y R^{13b} representan independientemente C_{1-6} alquilo o arilo;

R^8 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, H , C_{1-12} alquilo, C_{1-6} alcoxi (los dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente y/o se terminan por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), $-D$ -arilo, $-D$ -ariloxi, $-D$ -Het⁶, $-D$ - $N(H)C(O)R^{14a}$, $-D-S(O)_2R^{15a}$, $-D-C(O)R^{14b}$, $-D-C(O)OR^{15b}$, $-D-C(O)N(R^{14c})R^{14d}$, o R^8 , junto con R^{5d} , representan C_{3-6} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más C_{1-3} grupos alquilo);

R^{14a} a R^{14d} representan independientemente H , C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{14c} y R^{14d} juntos representan C_{3-6} alquileno;

R^{15a} y R^{15b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo;

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

R^9 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo), arilo o Her⁷;

R^2 representa H , halo, C_{1-6} alquilo, $-E-OR^{16}$, $-E-N(R^{17})R^{18}$ o, junto con

R^3 , representa $=O$;

R^3 representa H , C_{1-6} alquilo o, junto con R^2 , representan $=O$;

R^{16} representa H , C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo, $-E$ -Het⁸, $-C(O)R^{19a}$, $-C(O)OR^{19b}$ o $-C(O)N(R^{20a})R^{20b}$;

R^{17} representa H , C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo, $-E$ -Het⁸, $-C(O)R^{19a}$, $-C(O)OR^{19b}$, $-S(O)_2R^{19c}$, $-[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b}$ o $-C(NH)NH_2$;

R^{18} representan H , C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo o $-C(O)R^{19d}$;

R^{19a} a R^{19d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno

o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁹), arilo, Het¹⁰, o R^{19a} y R^{19d} representan independientemente H;

R^{20a} y R^{20b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H o C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het¹¹), arilo, Het¹², o juntos representan C₃₋₆ alquileno, opcionalmente interrumpido por un átomo O;

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

p representa 1 ó 2;

A representa -G-, -J-N(R²¹)- o -J-O- (en los dos últimos grupos que, N(R²¹)- o O- se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

B representa -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (en los dos últimos grupos que, Z se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

G representa un enlace directo o C₁₋₆ alquileno;

J representa C₂₋₆ alquileno;

Z representa un enlace directo o C₁₋₄ alquileno;

R²¹ y R²² representan independientemente H o C₁₋₆ alquilo;

R⁴ representa arilo o Het¹³, los dos de cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alcoxi, Het¹, arilo, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} y (en el caso de Het¹³ únicamente) oxo;

Het¹³ representa un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

Het¹ a Het¹² representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que

contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes que incluyen =O, -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alcoxi, Het¹, arilo, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};

R^{23a} a R^{23d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C₁₋₆ alquilo;

R^{24a} a R^{24p} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H o C₁₋₆ alquilo;

n representa, en cada ocurrencia, 0, 1 ó 2; y

R^a a R^f representan independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

en donde cada grupo arilo y ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye opcionalmente;

o su derivado de aceptación farmacéutica;

a condición que:

(a) cuando R³ representa H o C₁₋₄ alquilo; y

A representa -J-N(R²¹)- o -J-O-;

entonces B -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- o -N(R²²)-Z- (en el cual último grupo -N(R²²) se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

b) cuando R² representa -E-OR¹⁶ o -E-N(R¹⁷)R¹⁸ en el cual E representa un enlace directo, entonces:

(i) A no representa un enlace directo, -J-N(R²¹)- o -J-O-; y

(ii) B no representa -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- o -N(R²²)-Z- (en el cual último grupo -N(R²²) se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

- (c) Het¹ y Het¹³ no representan heterociclos de 9 miembros que contienen un anillo benceno o piridina fusionado; y
- (d) el compuesto no es:
- 3,7-bis(1-feniletil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
 - 2-{4-(7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-3-il)butil}-1,2-benzisotiazol-3-ona-1,1-dióxido;
 - 3-metil-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
 - 3-ciclohexil-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
 - 3-(tiazol-2-il)-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
 - 3-(2-pirimidil)-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano; o
 - 3-(5,5-dimetoxi)pentil-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;

compuestos que en lo sucesivo se denominan "los compuestos de la invención".

A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilo 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, ser de cadena ramificada y/o cíclicos. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquilo y alcoxi pueden también ser en parte cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo y alcoxi pueden ser igualmente saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser insaturados y/o interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilo y alcoxi pueden sustituirse también por uno o más átomos halo y, especialmente, fluoro.

A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilenos como se definen aquí pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser de cadena ramificada. Dichas cadenas alquilenos pueden ser igualmente saturadas o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser

insaturados y/o interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique lo contrario, grupos alquileo pueden sustituirse también por uno o más átomos halo.

El término "arilo", cuando se usa aquí, incluye grupos C_{6-10} arilo tales como fenilo, naftilo y similares. El término "ariloxi", cuando se usa aquí, incluye grupos C_{6-10} ariloxi tales como fenoxi, naftoxi y similares. Para evitar dudas, grupos ariloxi mencionados aquí están unidos al resto de la molécula *vía* el *O*- átomo del oxi-grupo. A menos que se especifique lo contrario, grupos arilo y ariloxi pueden sustituirse por uno o más sustituyentes incluyendo -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo (grupo arilo que no puede sustituirse con cualesquiera grupos arilo adicionales), $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ (en donde Het^1 , R^{23a} a R^{23d} , R^{24a} a R^{24p} y n son como se definen anteriormente). Cuando sustituidos, los grupos arilo y ariloxi se sustituyen preferiblemente por entre uno y tres sustituyentes.

El término "halo", cuando se usa aquí, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Grupos Het (Het^1 a Het^{13}) que pueden mencionarse incluyen los que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y en el cual el número total de átomos en el sistema de anillo están entre cinco y doce. Grupos Het (Het^1 a Het^{13}) pueden ser totalmente saturados, totalmente aromáticos, parcialmente aromáticos y/o bicíclicos en naturaleza. Grupos heterocíclicos que pueden mencionarse incluyen benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzimidazolilo, benzomorfolinilo, benzotiofenilo, cromanilo, cinnolinilo, dioxanilo, furanilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo,

4089

piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimindinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro furanilo, tiazolilo, tienilo, tiocromanilo, triazolilo y similares. Valores de Het¹ que pueden mencionarse incluyen piperazinilo y tiazolilo. Valores de Het² que pueden mencionarse incluyen tiazolilo. Valores de Het⁴ que pueden mencionarse incluyen isoxazolilo y tetrahidropiranilo. Valores de Het⁵ que pueden mencionarse incluyen morfolinilo, piperazinilo y piridinilo. Valores de Het⁶ que pueden mencionarse incluyen isoxazolilo y tetrahidropiranilo.

Cuando un grupo Het (Het¹ a Het¹³) se sustituye por uno o más grupo(s) arilo y/o Het¹, ese (esos) dicho(s) sustituyente(s) arilo y/o Het¹ no puede sustituirse él mismo (ellos mismos) por cualquier grupo(s) arilo y/o Het¹. Sustituyentes en grupos Het (Het¹ a Het¹³), donde sea apropiado, pueden localizarse en cualquier átomo en el sistema de anillo incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de grupos Het (Het¹ a Het¹³) puede ser *vía* cualquier átomo en el sistema de anillo incluyendo (donde sea apropiado) un heteroátomo, o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que puede estar presente como parte del sistema de anillo. Igualmente, grupos (Het¹ a Het¹³) pueden estar en la forma *N*- o *S*-oxidada.

Derivados de aceptación farmacéutica incluyen sales y solvatos. Sales que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácido. Derivados de aceptación farmacéutica incluyen asimismo, en el 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano o (cuando un grupo Het (Het¹ a Het¹³) contiene un átomo de nitrógeno terciario) nitrógenos heterocíclicos terciarios, sales de amonio cuaternario C₁₋₄ alquílicas y *N*-óxidos, a condición que cuando esté presente un *N*-óxido:

- (a) ningún grupo Het (Het¹ a Het¹³) contenga un *S*- átomo no oxidado; y/o
- (b) *n* no represente 0 cuando B represente -Z-S(O)_{*n*}-.

9/90

Compuestos de fórmula I pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y sus mezclas se incluyen en la órbita de la invención.

Compuestos de fórmula I pueden contener además uno o más átomos asimétricos de carbono y, por consiguiente, pueden exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionaria. Los diferentes estereoisómeros pueden aislarse por separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionaria o HPLC. Alternativamente los isómeros ópticos deseados pueden elaborarse por reacción de los materiales base apropiados, ópticamente activos, bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, por ejemplo, con un ácido homoquiral seguida por separación de los ésteres diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen en la órbita de la invención.

Abreviaturas se listan al final de esta especificación.

Compuestos de fórmula I que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales:

R^1 representa C_{1-12} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ y $-S(O)_2R^9$), $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ o $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} a R^{5d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano, nitro, arilo, y Het^3), arilo o Het^4 , o R^{5d} , junto con R^8 , representan C_{3-6}

gk91

alquileo (grupo alquileo que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más C₁₋₃ grupos alquilo);

R⁷ representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí C₁₋₁₂ alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, C₁₋₆ alcoxi, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} y Het⁵);

R⁹ representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo;

R² representa H, halo, C₁₋₆ alquilo, -OR¹⁶, -E-N(R¹⁷)R¹⁸ o, junto con R³, representan =O;

R⁴ representa arilo o piridilo, los cuales grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alcoxi, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c} y -OS(O)₂R^{23d}.

Otros compuestos que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales: Het¹ y Het¹³ representan independientemente grupos heterocíclicos de 4- a 8 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos de sustituyen opcionalmente como se define más arriba en el texto.

Todavía otros compuestos que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales:

R¹ representa C₁₋₁₂ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het¹, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} y -S(O)₂R⁹), Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹, -CH₂-C(O)-(C₁₋₆ alquilo no sustituido) o -CH₂-C(O)-(arilo) (la parte arilo de cuyo último grupo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}),

3 92

C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo (grupo arilo que no puede sustituirse con grupos arilo adicionales cualesquiera), $-N(C_{1-6} \text{ alquilo})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^2 y R^3 juntos no representan $=O$;

G no representa un enlace directo; y/o

Het^3 y Het^4 representan independientemente grupos heterocíclicos de 4 a 8 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos de sustituyen opcionalmente como se define más arriba en el texto.

Compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales:

las líneas en zigzag representan estereoquímica *cis* relativa;

R^1 representa C_{1-8} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, fenilo opcionalmente sustituido, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ y $-S(O)_2-C_{1-6}$ alquilo), Het^2 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ o $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, C_{1-4} alcoxi y halo), fenilo opcionalmente sustituido o Het^4 ;

R^7 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C_{1-8} alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alcoxi, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ y Het^5);

R^{13a} y R^{13b} representan independientemente C_{1-6} alquilo;

R^8 representan, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-8} alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano y C_{1-4} alcoxi), $-D$ -(fenilo opcionalmente sustituido), $-D-Het^6$, $-D-S(O)_2R^{15a}$, $-D-C(O)-C_{1-6}$ alquilo o $-D-C(O)OR^{15b}$;

1/93

R^{15a} y R^{15b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo opcionalmente sustituido) o fenilo opcionalmente sustituido;

D representa un enlace directo o C_{1-3} alquileno;

R^9 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C_{1-5} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo opcionalmente sustituido) o fenilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa H, C_{1-2} alquilo, $-OR^{16}$, $-N(H)R^{17}$ o, junto con R^3 , representan $=O$;

R^3 representa H, C_{1-2} alquilo o, junto con R^2 , representan $=O$;

R^{16} representa H, C_{1-4} alquilo, -E-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{19a}$ o $-C(O)N(H)R^{20a}$;

R^{17} representa H, C_{1-4} alquilo, -E-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{19a}$ o $-C(O)OR^{19b}$;

R^{19a} R^{19b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o Het^{10} ;

R^{20a} representan H o C_{1-4} alquilo;

E representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, un enlace directo o C_{1-2} alquileno;

A representa -G-;

B representa -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (en los cuales últimos tres grupos, Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

G representa un enlace directo o C_{1-5} alquileno;

Z representa un enlace directo o C_{1-3} alquileno;

R^4 representa fenilo o Het^{13} , los dos de cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, halo, nitro, C_{1-4} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-4} alcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(H)R^{24c}$, $-N(H)C(O)R^{24h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

94

Het¹³ representa un grupo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

Het¹ a Het¹² representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cinco a diez miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes que incluyen =O, -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h} y -S(O)_nR^{23c};

R^a a R^f representan independientemente H o C₁₋₂ alquilo;

sustituyentes opcionales en grupos fenilo son uno o más grupos seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄ alcoxi, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p};

R^{23a} a R^{23c}, R^{24c}, R^{24d}, R^{24e}, R^{24h}, R^{24j}, R²⁴ⁿ y R^{24p} representan independientemente, en cada ocurrencia aquí, C₁₋₄ alquilo;

n representa 0 ó 2;

grupos alquilo y grupos alcoxi, a menos que se especifique lo contrario, pueden ser:

- (i) cadena recta o ramificada o cíclicos o en parte cíclicos/acíclicos;
- (ii) saturados o insaturados;
- (iii) interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno; y/o
- (iv) sustituidos por uno o más átomos de fluoro o cloro.

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

R¹ representa C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, fenilo (sustituido opcionalmente por uno o más de halo, ciano y C₁₋₂ alcoxi), Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)N(H)-

6 05

C₁₋₄ alquilo y -S(O)₂-C₁₋₄ alquilo), Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ o -S(O)₂-C₁₋₅ alquilo;

Het² representa un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo que heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C₁₋₅ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₂ alcoxi y halo) o fenilo (sustituido opcionalmente por uno o más de halo, ciano y C₁₋₂ alcoxi);

R⁷ representa C₁₋₆ alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, C₁₋₂ alcoxi, -SO₂-C₁₋₄ alquilo, -C(O)-C₁₋₃ alquilo y Het⁵);

Het¹ y Het⁵ representan independientemente grupos heterocíclicos de 5- a 7- miembros, grupos que contienen entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y los cuales grupo heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y -C(O)-C₁₋₄ alquilo;

R⁸ representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C₁₋₆ alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de halo y C₁₋₃ alcoxi), fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, y -S-(C₁₋₄ alquilo)), Het⁶ o -S(O)₂R^{15a};

Het⁶ representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, grupo que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y grupo que heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

R^{15a} representa C₁₋₄ alquilo o fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi);

R² representa H, -OR¹⁶ o -N(H)R¹⁷;

96

R^3 representa H o metilo;

R^{16} representa H, C_{1-2} alquilo o fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi);

R^{17} representa H, C_{1-2} alquilo, $-(CH_2)_{0-1}$ -fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), o $-C(O)O-(C_{1-4}$ alquilo);

A representa C_{1-4} alquilenos;

B representa -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- (en los cuales últimos tres grupos, Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

Z representa un enlace directo o C_{1-2} alquilenos;

R^4 representa fenilo, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, halo, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi;

R^a y R^f representan todos H;

grupos alquilo y grupos alcoxi, a menos que se especifique lo contrario, pueden ser:

- (i) cadena recta o ramificada o cíclicos o en parte cíclicos/acíclicos;
- (ii) saturados o insaturados;
- (iii) interrumpidos por un átomo de oxígeno; y/o
- (iv) sustituidos por uno o más átomos de fluoro.

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

R^1 representa C_{1-5} alquilo (grupo alquilo que es opcionalmente en parte cíclico/acíclico, interrumpido por oxígeno y/o sustituido o terminado por uno de fenilo (sustituido opcionalmente por uno o más de fluoro y metoxi), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-C(O)N(H)-C_{1-3}$ alquilo y $-S(O)_2-C_{1-3}$ alquilo), Het^2 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ o $-S(O)_2-C_{1-5}$ alquilo;

Het^2 representa un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo

9797

que heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ alcoxi;

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C₁₋₄ alquilo (opcionalmente sustituido o terminado por metoxi) o fenilo (sustituido opcionalmente por uno o más de fluoro y metoxi);

R⁷ representa C₁₋₅ alquilo (grupo que es opcionalmente insaturado y/o sustituido o terminado por uno de -OH, ciano, metoxi, -SO₂-C₁₋₂ alquilo, -C(O)-C₁₋₄ alquilo y Het⁵);

Het¹ y Het⁵ representan independientemente grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros, los cuales grupos contienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₂ alquilo, C₁₋₂ alcoxi y -C(O)-C₁₋₂ alquilo;

R⁸ representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C₁₋₅ alquilo (grupo que es opcionalmente insaturado, en parte cíclico/acíclico, interrumpido por oxígeno y/o sustituido o terminado por metoxi), fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más de fluoro, C₁₋₂ alquilo, C₁₋₂ alcoxi, y -S-(C₁₋₂ alquilo) (la parte alquilo del cual último grupo se sustituye opcionalmente por uno o más átomos de fluoro)), Het⁶ o -S(O)₂R^{15a};

Het⁶ representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, grupo que contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y grupo que heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ alcoxi;

R^{15a} representa fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más de C₁₋₂ alquilo y C₁₋₂ alcoxi);

R² representa H, -OR¹⁶ o -NH₂;

R³ representa H;

R¹⁶ representa H o fenilo (grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más grupos ciano o C₁₋₂ alcoxi);

A representa C₁₋₃ alquilenos;

B representa $-Z-$, $-Z-N(H)-$, $-Z-S(O)_2-$, $-Z-O-$ (en los cuales últimos tres grupos, Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

Z representa un enlace directo o CH_2 ;

R^4 representa fenilo, grupo que es sustituido por al menos un grupo ciano y grupo que se sustituye opcionalmente por uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados de ciano, halo y nitro;

grupos alquilo y grupos alcoxi, a menos que se especifique lo contrario, pueden ser cadena recta o ramificada.

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

R^{16} representa H o fenilo (grupo que es sustituido por uno o tres grupos metoxi);

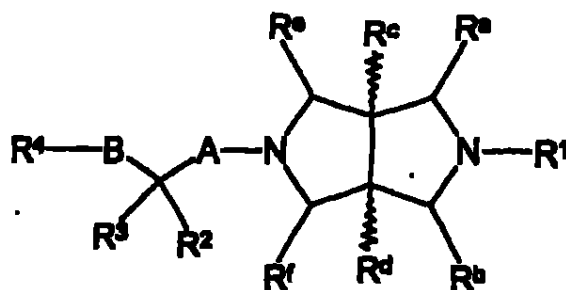
A representa $C_{1,3}$ alquileo;

B representa $-Z-$, $-Z-N(H)-$, $-Z-S(O)_2-$, $-Z-O-$ (en los cuales últimos tres grupos, Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

Z representa un enlace directo o, cuando R^2 representa OH o NH_2 , Z representa CH_2 ;

R^4 representa fenilo sustituido en la posición 4 (relativo al grupo B) por ciano, y opcionalmente sustituido en la posición 2 (relativo al grupo B) por un grupo ciano adicional.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proveen compuestos de fórmula I los cuales son compuestos de fórmula Ia,



Ia

en donde

100 99

las líneas en zigzag representan estereoquímica *cis* o *trans* relativa opcional;

R^1 representa C_{1-12} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het^{1a} , $-C(O)R^{5a1}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ y $-S(O)_2R^9$, Het^2 , $-C(O)R^{5a2}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, $-S(O)_2R^9$ o $-CH_2C(O)-(C_{1-6}$ alquilo no sustituido);

R^{5a1} representan arilo (el cual último grupo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo (grupo arilo que no puede ser sustituido con grupos arilo adicionales cualesquiera), $-N(C_{1-6}$ alquilo) R^{24b} , $-C(O)R^{24c}$, $-CO(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ o Het^{4a} ;

R^{5a2} representa H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano, nitro, arilo, Het^{3a} y $-NHC(O)R^{10}$), arilo o Het^{4a} ;

R^{5b} a R^{5d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano, nitro, arilo, Het^3 y $-NHC(O)R^{10}$), arilo o Het^4 , o R^{5d} , junto con R^8 , representan C_{3-6} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más C_{1-3} grupos alquilo);

R^{10} representa H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, arilo y $-NHC(O)R^{11}$) o arilo;

R^{11} representa H, C_{1-4} alquilo o arilo;

R^6 representa H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, $-C(O)R^{12a}-C(O)OR^{12b}$ o $-C(O)N(H)R^{12c}$;

R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} representan C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, o R^{12a} y R^{12c} representa H;

X representa O o S;

R^7 representa, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, arilo o C_{1-12} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, C_{1-6} alcoxi, $-SO_2R^{13a}-C(O)R^{13b}$ y Het⁵);

R^{13a} y R^{13b} representan independientemente C_{1-6} alquilo o arilo;

R^8 representa, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C_{1-12} alquilo, C_{1-6} alcoxi (los dos últimos grupos que son opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), -D-arilo, -D-ariloxi, -D-Het⁶, -D- $N(H)C(O)R^{14a}$, -D- $S(O)_2R^{15a}$, -D- $C(O)R^{14b}$, -D- $C(O)OR^{15b}$, -D- $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$, o R^8 , junto con R^{3d} , representan C_{3-6} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más C_{1-3} grupos alquilo);

R^{14a} a R^{14d} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{14c} y R^{14d} juntos representan C_{3-6} alquileno;

R^{15a} y R^{15b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo;

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

R^9 representa, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo o Het⁷;

R^2 representa H, halo, C_{1-6} alquilo, -E-OR¹⁶ o -E-N(R¹⁷)R¹⁸;

R^3 representa H o C_{1-6} alquilo;

R^{16} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b} o -C(O)N(R^{20a})R^{20b};

R^{17} representan H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} o -C(NH)NH₂;

R^{18} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo o -C(O)R^{19d};

R^{19a} a R^{19d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁹), arilo, Het¹⁰, o R^{19a} y R^{19d} representan independientemente H;

R^{20a} y R^{20b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H o C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het¹¹), arilo, Het¹², o juntos representan C_{3-6} alquileno, opcionalmente interrumpido por un átomo O;

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

p representa 1 ó 2;

A representa -G-, -J-N(R²¹)- o -J-O- (en los dos últimos grupos que, N(R²¹)- o O- se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

B representa -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (en los dos últimos grupos que, Z se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

G representa C_{1-6} alquileno;

J representa C_{2-6} alquileno;

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

R^{21} y R^{22} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo;

3 102

R^4 representa arilo o Het^{13} , los dos de cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$, $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ y (en el caso de Het^{13} únicamente) oxo;

Het^{13} representa un grupo heterocíclico de cuatro a ocho miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

Het^1 a Het^{12} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes que incluyen =O, -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

Het^{1a} , Het^{3a} y Het^{4a} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cuatro a ocho miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes que incluyen =O, -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^{23a} a R^{23d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo;

R^{24a} a R^{24p} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H o C_{1-6} alquilo;

n representa, en cada ocurrencia, 0, 1 ó 2; y

R^a a R^f representan independientemente H o C_{1-4} alquilo;

en donde cada grupo arilo y ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye opcionalmente;

o su derivado de aceptación farmacéutica;

a condición que:

(a) cuando R^3 representa H o C_{1-4} alquilo; y

A representa $-J-N(R^{21})-$ o $-J-O-$;

entonces B no representa $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ o $-N(R^{22})-Z-$ (en el cual último grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3); y

(b) cuando R^2 representa $-E-OR^{16}$ o $-E-N(R^{17})R^{18}$ en el cual E representa un enlace directo, entonces:

(i) A no representa $-J-N(R^{21})-$ o $-J-O-$; y

(ii) B no representa $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ o $-N(R^{22})-Z-$ (en el cual último grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

los cuales compuestos se mencionan también en lo sucesivo como "los compuestos de la invención".

Compuestos preferidos de fórmula Ia incluyen (donde sea apropiado) los compuestos preferidos de fórmula I, como se define más arriba.

Compuestos preferidos de fórmula Ia incluyen asimismo aquellos en los cuales:

104

R^1 representa C_{1-2} alquilo (sustituido o terminado por un grupo Het^{1a} o $-C(O)R^{5a1}-C(O)R^{5a2}$, o $-CH_2C(O)-$ (C_{1-4} alquilo no sustituido);

R^{5a1} representa fenilo (el cual último grupo es sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo y C_{1-2} alcoxi)

R^{5a2} representa H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-3} alcoxi y halo) o Het^{4a} ;

G representa C_{1-4} alquilenos;

Het^{13} representa un grupo heterocíclico de cinco o seis miembros contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

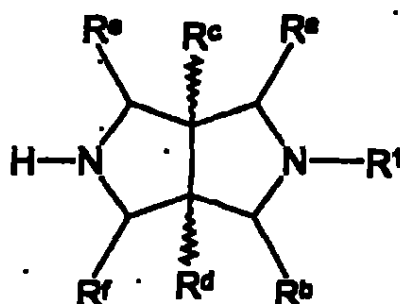
Het^{1a} , Het^{3a} y Het^{4a} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cinco o seis miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados de $=O$, $-ciano$, halo, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, arilo, $-N(H)R^{24a}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(R^{24a})C(O)R^{24h}$ y $-S(O)_nR^{23c}$.

Compuestos preferidos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos divulgados a partir de ahora.

Preparación

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

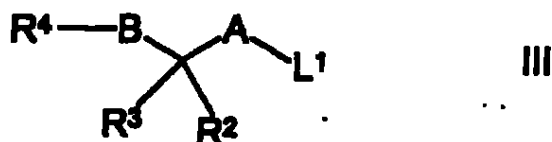
(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



II

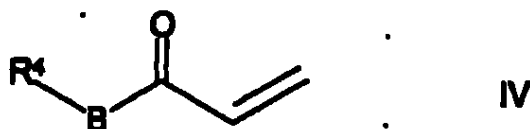
66 105

en donde R^1 y R^a a R^f son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula III,



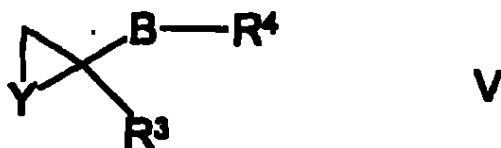
en donde L^1 representa un grupo saliente (por ejemplo, mesilato, tosilato o halo) y R^2 , R^3 , R^4 , A y B son como se define más arriba, por ejemplo a entre -10°C y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo o DMSO);

(b) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_2 alquileo y R^2 y R^3 juntos representan $=\text{O}$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula IV,



en donde R^4 y B son como se define más arriba, por ejemplo a temperatura ambiente en la presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, etanol);

(c) para compuestos de fórmula I en la cual A representa CH_2 y R^2 representan $-\text{OH}$ o $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula V,



en donde Y representa O o $\text{N}(\text{R}^{17})$ y R^3 , R^4 , R^{17} y B son como se define más arriba, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo, 60°C a reflujo) en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, un alcohol alquílico

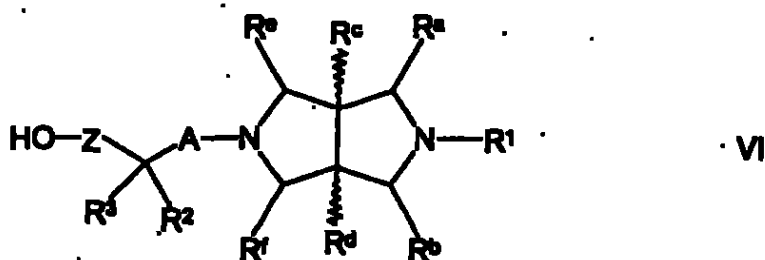
inferior (por ejemplo, IPA), acetonitrilo, o una mezcla de un alcohol alquílico inferior y agua);

(d) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{1-6} alquileo, B representa C_{1-4} alquileo y R^2 y R^3 ambos representan H, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 y R^3 juntos representan $=O$, en la presencia de un agente reductor adecuado y bajo condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo activando el grupo relevante $C=O$ usando un agente apropiado (tal como tosilhidrazina) en la presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, un alcohol alquílico (por ejemplo, C_{1-6}) alquilo inferior);

(e) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 y R^3 ambos representan H y
(1) A representa un enlace simple o $-J-N(R^{21})$ y B representa C_{1-4} alquileo, o
(2) A representa C_{1-6} alquileo y B representa $N(R^{22})$ o $-N(R^{22})-Z$ (en el cual último grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3), reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 y R^3 juntos representan $=O$, en la presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, $LiAlH_4$) y un solvente apropiado (por ejemplo, THF);

(f) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{1-6} alquileo, B representa un enlace directo, C_{1-4} alquileo, $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_n-$ o $-Z-O-$ (en los cuales últimos tres grupos Z representa C_{1-4} alquileo), R^2 representa OH y R^3 representan H, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 y R^3 juntos representan $=O$, en la presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, $NaBH_4$) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, THF);

(g) para compuestos de fórmula I en el cual B representa $-Z-O-$, reacción de un compuesto de fórmula VI,



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a a R^f , A y Z son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula VII,



VII

en la cual R^4 es como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones tipo Mitsunobu por ejemplo, a entre temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) y temperatura de reflujo en la presencia de una fosfina terciaria (por ejemplo, tributilfosfina o trifenilfosfina), un derivado de azodicarboxilato (por ejemplo, dietilazodicarboxilato o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano o tolueno);

(h) para compuestos de fórmula I en la cual B representa -Z-O-, reacción de un compuesto de fórmula VI, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula VIII,

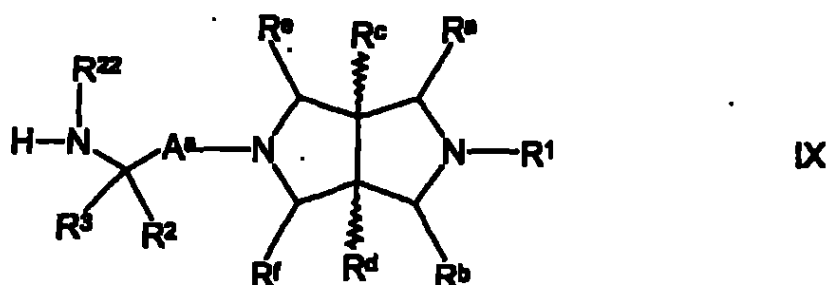


VIII

en donde L^2 representa un grupo saliente tal como halo, alcanosulfonato, perfluoroalcanosulfonato o arenosulfonato, y R^4 es como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones conocidas por las personas expertas en el arte (por ejemplo, cuando R^4 representa 2- o 4-piridilo, reacción a entre 10°C y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (tal como hidruro de sodio) y un solvente apropiado (tal como *N,N*-dimetilformamida));

(i) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{1-6} alquileo y B representan -N(R^{22})-Z- (en donde el grupo -N(R^{22})- se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^2), reacción de un compuesto de fórmula IX,

4 108

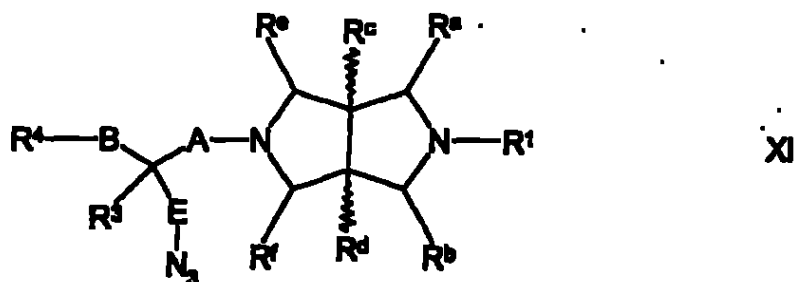


en donde A^a representa C_{1-6} alquileo y R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} y R^a a R^f son como se define más arriba con un compuesto de fórmula X,



en donde L^2 , R^4 y Z son como se define más arriba, por ejemplo a 40°C en la presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, acetonitrilo);

(j) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-NH_2$, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XI,



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^a a R^f , A , B y E son como se define más arriba, por ejemplo por hidrogenación a una presión adecuada en la presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo, paladio en carbono) y un solvente apropiado (por ejemplo, una mezcla agua-etanol);

(k) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(R^{18})H$ con un compuesto de fórmula XII,



en donde R^{20a} es como se define más arriba, por ejemplo a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, benceno);

109

(l) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-NH_2$ con diamida de ácido oxálico, por ejemplo a entre -10 y $25^\circ C$ en la presencia de agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), un agente activante apropiado (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol), una base adecuada (por ejemplo, trietilamina) y un solvente orgánico inerte a reacción (por ejemplo, DMF);

(m) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(R^{17})R^{18}$, en donde R^{17} y R^{18} son como se define más arriba, a condición que R^{17} no representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I, en la cual R^2 representa $-D-N(H)R^{18}$ con un compuesto de fórmula XIII,



en donde R^{17a} representa R^{17} como se define más arriba excepto que no representa H, y L^3 representa un grupo saliente tal como halo (por ejemplo, cloro o bromo), *p*-nitrofenolato, C_{1-4} alcóxido, C_{1-4} alquiltiolato, $-OC(O)R^{19a}$, $-OC(O)OR^{19b}$, o $-OS(O)_2R^{19c}$, en donde R^{19a} a R^{19c} son como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por las personas expertas en el arte;

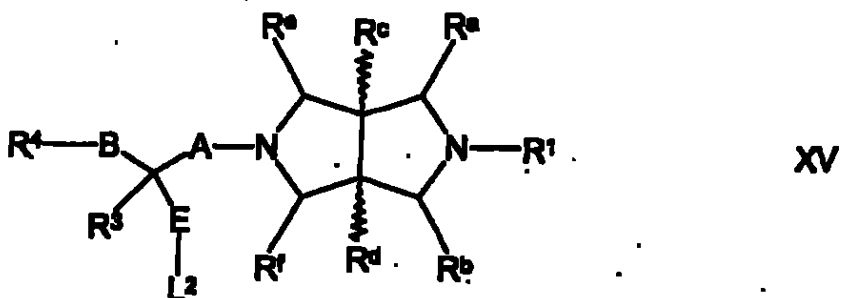
(n) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OR^{16}$ en el cual R^{16} representa C_{1-6} alquilo, $-E-arilo$ o $-E-Het^8$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OH$ con un compuesto de fórmula XIV,



en donde R^{16a} representa C_{1-6} alquilo, $-E-arilo$ o $-E-Het^8$, en donde Het^8 es como se define más arriba, por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo, $25^\circ C$) y temperatura de reflujo, bajo condiciones tipo Mitsunobu (es decir, en la presencia de por ejemplo, trifenilfosfina, un derivado de

azodicarboxilato (por ejemplo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano));

(o) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OR^{16}$ (en el cual R^{16} representa C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo o $-E$ -Het⁸, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XV,



en donde L^2 , R^1 , R^3 , R^4 , R^a a R^f , A, B y E son como se define más arriba con un compuesto de fórmula XIV como se define más arriba, por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) y temperatura de reflujo, bajo condiciones tipo Williamson (es decir, en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, KOH o NaH) y un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido o DMF));

(p) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OR^{16}$, en donde R^{16} es como se define más arriba, a condición que no represente H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OH$ con un compuesto de fórmula XVI,

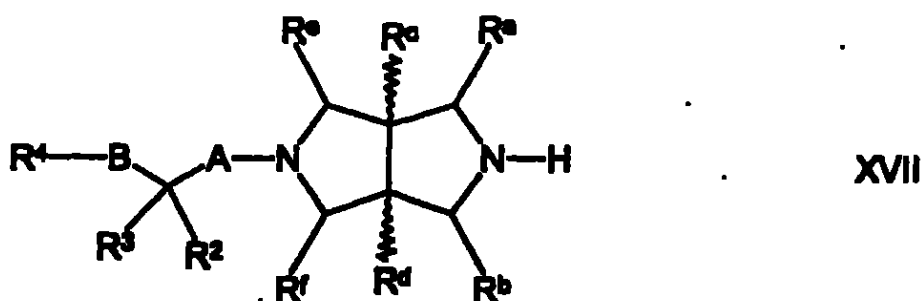


en donde R^{16b} representa R^{16} como se define más arriba, excepto que no representa H, y L^4 representa un grupo saliente tal como OH, halo, alcano-sulfonato, arenosulfonato o $-OC(O)R^{19a}$, en donde R^{19a} es como se define más arriba, por ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en la presencia de solvente orgánico inerte a reacción (por ejemplo, THF o CH_2Cl_2), una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o K_2CO_3) y/o un agente de acoplamiento apropiado (por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

etilcarbodiimida, opcionalmente combinada con un catalizador apropiado tal como 4-dimetilaminopiridina) (por ejemplo, cuando R^{16b} representa $-C(O)R^{19a}$ y L^4 representa OH, esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) en la presencia de un agente de acoplamiento tal como 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, un catalizador apropiado tal como 4-(dimetil-amino)piridina y un solvente tal como THF);

(q) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa halo, sustitución de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa OH, usando un agente halogenante apropiado (por ejemplo, para compuestos en los cuales R^2 representa fluoro, reacción con trifluoruro de (dietilamino)azufre);

(r) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII,



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^a a R^f A y B son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XVIII,

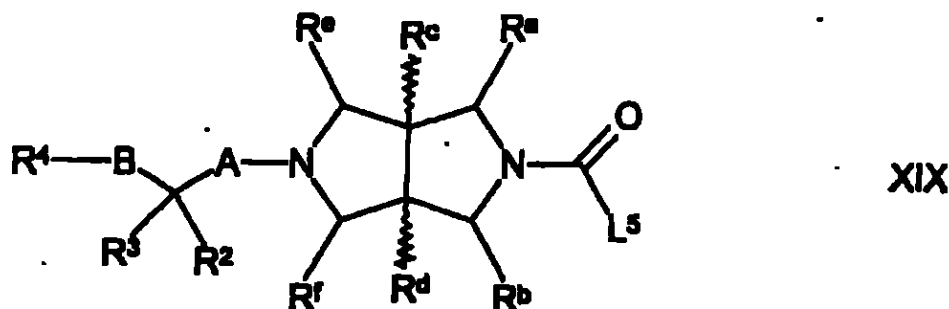


en donde L^5 representa un grupo saliente tal como halo, OH, alcanosulfonato, perfluoroalcanosulfonato, arenosulfonato, imidazol, $R^{25}O-$ (en donde R^{25} representa, por ejemplo, C_{1-10} alquilo o arilo, los cuales grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más grupos halo o nitro) - $OC(O)R^{5a}$, $-OC(O)OR^7$ o $-OS(O)_2R^9$, y R^1 , R^{5a} , R^7 y R^9 son como se define más arriba, por ejemplo a entre -10°C y temperatura de reflujo, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo,

3112

CHCl₃, CH₃CN, 2-propanol, éter dietílico, CH₂Cl₂, DMSO, DMF, THF, tolueno, o sus mezclas) y/o una base apropiada (por ejemplo, K₂CO₃, piridina o trietilamina);

(s) para compuestos de fórmula I en la cual R¹ representa -C(O)XR⁷ o -C(O)N(R⁸)R^{5d}, reacción de un compuesto de fórmula XIX,



en donde R², R³, R⁴, R^a a R^f, A, B y L⁵ son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XX,



en donde R²⁶ representa -XR⁷ o -N(R⁸)R^{5d} y R^{5d}, R⁷, R⁸ y X son como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones descritas más arriba (paso (r) del proceso);

(t) para compuestos de fórmula I en la cual R¹ representa -C(O)N(H)R⁸, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXI,



en donde R⁸ es como se define más arriba, por ejemplo a entre 0°C y temperatura de reflujo en la presencia de un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano), o *vía* síntesis de fase sólida bajo condiciones conocidas por las personas expertas en el arte;

(u) para compuestos de fórmula I en la cual R¹ representa C₁₋₁₂ alquilo, grupo alquilo que es sustituido en el carbono C-2 (relativo al nitrógeno de

113

bispidina) con OH o N(H)R⁶ y, de lo contrario, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales como se especifica más arriba para reacción de R¹ de un compuesto correspondiente, de fórmula XVII, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXII,



en donde Y^a representa O o N(R⁶), R^{1a} representa C₁₋₁₀ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se especifica más arriba para R¹ y R⁶ es como se define más arriba, por ejemplo como se describe más arriba para preparación de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso);

(v) para compuestos de fórmula I en la cual R¹ representa -C(O)OR⁷ y R^a y/o R^b representan C₁₋₄ alquilo, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R¹ representa -C(O)OR⁷ y R^a y R^b representan H con uno o más equivalentes de un compuesto de fórmula XXIII,



en donde R²⁷ representa C₁₋₄ alquilo y L² es como se define más arriba, en la presencia de una base fuerte apropiada (es decir, una base capaz de desprotonar el anillo 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en la posición α al nitrógeno que lleva el grupo -C(O)OR⁷ (por ejemplo, butil litio)), por ejemplo a entre -80°C y temperatura ambiente en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, N,N,N',N' -tetrametiletilendiamina, THF o sus mezclas);

(w) para compuestos de fórmula I que son derivados de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano-nitrógeno N-óxido, oxidación del correspondiente 3,7-diaza-biciclo[3.3.0]octano nitrógeno de un compuesto correspondiente de fórmula I, en la presencia de un agente oxidante adecuado (por ejemplo, mCPBA), por ejemplo a 0°C en la presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, DCM);

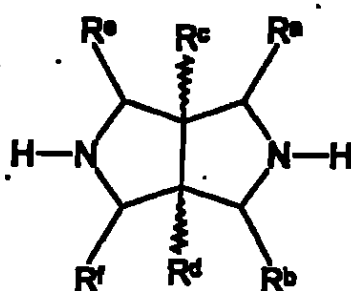
1114
11/14

(x) para compuestos de fórmula I los cuales son derivados de sal de amonio C_{1-4} alquilo cuaternario, en la cual el grupo alquilo se une a un 3,7-diazabicyclo-[3.3.0]octano nitrógeno, reacción, en el 3,7-diazabicyclo[3.3.0] octano nitrógeno, de un compuesto correspondiente de fórmula I con un compuesto de fórmula XXIII, como se define más arriba, por ejemplo a temperatura ambiente en la presencia de un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, DMF), seguido por purificación (un proveedor de por ejemplo, HPLC) en la presencia de un proveedor de ión contrario apropiado (por ejemplo, NH_4OAc);

(y) conversión de un sustituyente en R^4 en otro usando técnicas bien conocidas por las personas expertas en el arte; o

(z) conversión de un grupo R^1 en otro usando técnicas bien conocidas por las personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula II pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIV,



XXIV

en donde R^a a R^f son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XVIII como se define más arriba, por ejemplo como se describe más arriba para síntesis de compuestos de fórmula I (paso (r) del proceso).

Compuestos de fórmula III pueden prepararse por técnicas estándar. Por ejemplo, compuestos de fórmula III en la cual:

115

- (1) B representa -Z-O- pueden prepararse acoplando un compuesto de fórmula VII, como se define más arriba, a un compuesto de fórmula XXV,



en donde R^2 , R^3 , A, Z y L^1 son como se define más arriba, y los dos grupos L^1 pueden ser los mismos o diferentes; o

- (2) B representa -N(R^{22})-Z- (en donde N(R^{22}) se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3) y R^2 y R^3 juntos representan =O pueden prepararse acoplando un compuesto de fórmula XXVI



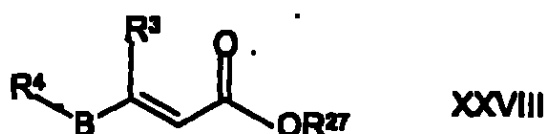
en donde R^4 , R^{22} y Z son como se define más arriba, a un compuesto de fórmula XXVII,



en donde L^6 representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, -OH o halo) y A y L^1 son como se define más arriba;

en ambos casos, bajo condiciones que son bien conocidas por las personas expertas en el arte.

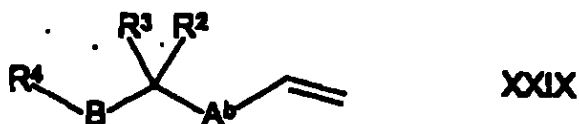
Compuestos de fórmula III en la cual A representa C_2 alquileo y R^2 representa -OR¹⁶, en el cual R^{16} representa C_{1-6} alquilo, -E-arilo o -E-Het⁸ pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XIV, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXVIII,



en donde R^3 , R^4 , R^{27} y B son como se define más arriba, por ejemplo a entre temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, acetonitrilo), seguido por conversión de la funcionalidad éster en un grupo -CH₂-L¹ (en el cual L^1 es

como se define más arriba), bajo condiciones que son bien conocidas por las personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula III en la cual A representa C₂₋₆ alquileo pueden prepararse por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIX,



en donde A^b representa un enlace directo o C₁₋₄ alquileo, y R², R³, R⁴ y B son como se define más arriba, con un borano o complejo borano-sal de Lewis adecuados (por ejemplo, borano-sulfuro de dimetilo) en la presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, éter dietílico, THF, o su mezcla), seguido por oxidación del aducto de borano resultante con un agente oxidante adecuado (por ejemplo, perborato de sodio) y luego conversión del grupo OH resultante en un grupo L¹ bajo condiciones conocidas por las personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula III en la cual A representa C₁₋₆ alquileo y B representa -Z-N(R²²)- (en el cual último caso Z se une al átomo de carbono que lleva R² y R³) pueden prepararse acoplando un compuesto de fórmula VIII, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXX,



en donde A^a, Z, R², R³ y R²² son como se define más arriba, por ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado y/o una base apropiada, seguido por conversión del grupo OH en el grupo L¹ bajo condiciones conocidas por las personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula III en la cual B representa -Z-S(O)- o -Z-S(O)₂- pueden prepararse por oxidación de compuestos correspondientes de

117

fórmula III en la cual B representa -Z-S-, en donde Z es como se define más arriba, en la presencia de una cantidad apropiada de un agente oxidante adecuado (por ejemplo, *m*CPBA) y un solvente orgánico apropiado.

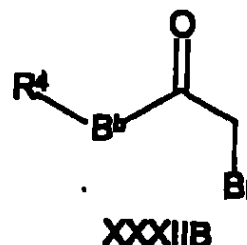
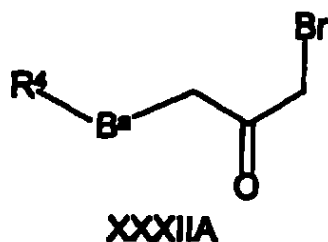
Compuestos de fórmula V pueden prepararse de acuerdo con técnicas que son conocidas por personas expertas en el arte. Por ejemplo, compuestos de fórmula V en la cual:

- (1) B representa -CH₂O- y Y representa O pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VII, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXXI



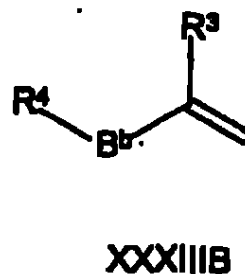
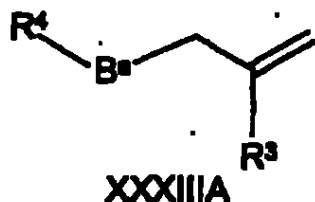
en donde R³ y L² son como se define más arriba, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo, entre 60°C y temperatura de reflujo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio o NaOH) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, acetonitrilo o tolueno/agua), o como se describe en otra forma en el arte previo;

- (2) R³ representa H, B representa un enlace directo, C₁₋₄ alquileo, -Z-N(R²²)-, -Z-S(O)_n- o -Z-O- (en el cual, en cada caso, el grupo Z representa C₁₋₄ alquileo unido al átomo de carbono que lleva R³) y Y representa O pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXIIA o XXXIIB,



en donde B^a representa $-Z^a-N(R^{22})$, $-Z^a-S(O)_n-$ o $-Z^a-O-$ (en el cual, en cada caso, el grupo Z^a representa un enlace directo o C_{1-3} alquileno unido al átomo de carbono que lleva R^3), B^b representa un enlace directo o C_{1-4} alquileno, y R^4 , R^{22} y n son como se define más arriba, por ejemplo a entre -15°C y temperatura ambiente en la presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH_4) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, THF), seguido por una reacción de desplazamiento interno en el intermedio resultante, por ejemplo a temperatura ambiente la presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, acetonitrilo);

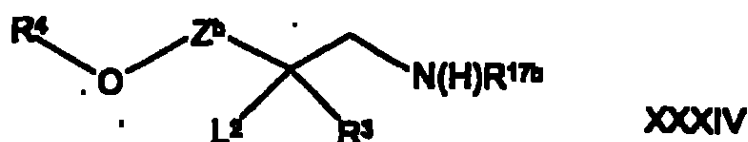
- (3) B representa un enlace directo, C_{1-4} alquileno, $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_2-$ o $-Z-O-$ (en el cual, en cada caso, el grupo Z representa C_{1-4} alquileno unido al átomo de carbono que lleva R^3) y Y representa O pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula XXXIIIA o XXXIIIB,



en donde R^3 , R^4 y B^b son como se define más arriba, y B^a es como se define más arriba excepto que n representa 2, en la presencia de un agente oxidante adecuado (por ejemplo, *m*CPBA), por ejemplo por reflujo en la presencia de un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano); o

- (4) B representa $-Z-O-$, en grupo que Z representa C_{1-4} alquileno unido al átomo de carbono que lleva R^3 , y Y representa $-N(R^{17})$, en donde R^{17} representa $-C(O)OR^{19b}$ o $-S(O)_2R^{19c}$, pueden prepararse por ciclización de un compuesto de fórmula XXXIV,

115



en donde R^{17b} representa $-C(O)OR^{19b}$ o $-S(O)_2R^{19c}$, Z^b representa C_{1-4} alquileo y R^3 , R^4 , R^{19b} , R^{19c} y L^2 son como se define más arriba, por ejemplo a entre 0°C y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio), un solvente apropiado (por ejemplo, diclorometano, agua, o su mezcla) y, si es necesario, un catalizador de transferencia de fase (tal como hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio).

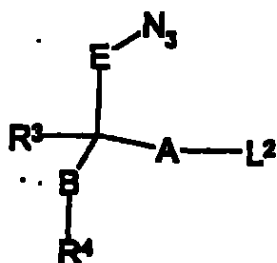
Compuestos de fórmula VI, IX, XI y XV pueden prepararse en una forma similar a compuestos de fórmula I (véase, por ejemplo pasos (a) a (c) del proceso).

Compuestos de fórmula XI pueden prepararse alternativamente por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula I en la cual R^2 representan $-E-OH$ con un compuesto de fórmula XXXV,



en donde R^{28} representan C_{1-4} alquilo o arilo (los cuales dos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo, halo y nitro), por ejemplo a entre -10 y 25°C en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, diclorometano), seguido por reacción con una fuente apropiada del ión de azida (por ejemplo, azida de sodio), por ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo en la presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida) y una base adecuada (por ejemplo, hidrógeno carbonato de sodio).

Compuestos de fórmula XI pueden prepararse también por reacción de un compuesto de fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXXVI,

120
12

XXXVI

en donde R^3 , R^4 , A, B, E y L^2 son como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones análogas a las descritas más arriba para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso).

Compuestos de fórmula XV pueden prepararse alternativamente por reemplazo del grupo -OH de un compuesto correspondiente de fórmula I en el cual R^2 representa -E-OH con un grupo L^2 bajo condiciones que son conocidas por aquellas personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula XVII pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIV, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula III, como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones análogas a las descritas más arriba para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso).

Compuestos de fórmula XVII en la cual A representa C_2 alquileno y R^2 y R^3 juntos representan $=O$ pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIV, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula IV, como se define más arriba, por ejemplo como se describe más arriba para síntesis de compuestos de fórmula I (paso (b) del proceso).

Compuestos de fórmula XVII en la cual A representa CH_2 y R^2 representa -OH o $-N(H)R^{17}$ pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXIV, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula V como se define más arriba, por ejemplo como se

22

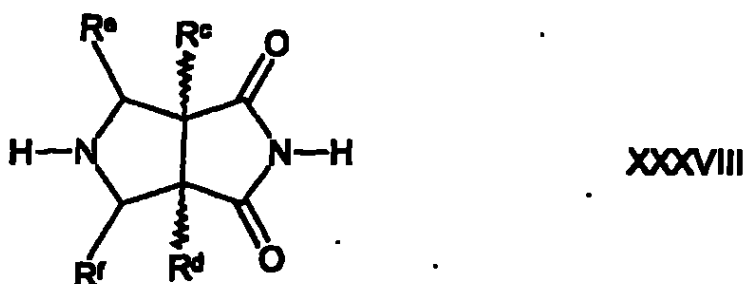
describe más arriba para síntesis de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso).

Compuestos de fórmula XIX pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXXVII,



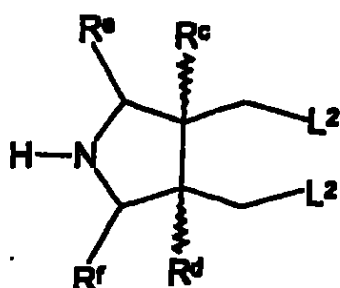
en donde L^5 es como se define más arriba, y en el cual los dos grupos L^5 pueden ser los mismos o diferentes, por ejemplo a entre 0°C y temperatura de reflujo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, tolueno o diclorometano).

Compuestos de fórmula XXIV en la cual R^a y R^b representan ambos H pueden prepararse por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XXXVIII,



o su derivado N-protégido, en donde R^c a R^f son como se define más arriba, por ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo en la presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, $LiAlH_4$) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, THF).

Compuestos de fórmula XXIV en la cual R^a y R^b representan ambos H pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXXIX,

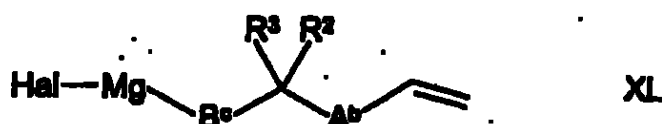


XXXIX

o su derivado N-protégido, en donde R^c a R^f y L^2 son como se define más arriba, con amoníaco o su derivado protegido (por ejemplo, bencilamina), por ejemplo bajo condiciones como se describen en la Solicitud de Patente Internacional WO 96/07656, las divulgaciones en el cual documento se incorporan por el presente por referencia (por ejemplo, a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, un alcohol alquílico inferior (tal como metanol) o DMF)).

El compuesto de fórmula XXIV en la cual R^c y R^d representan ambos metilo y R^a , R^b , R^c y R^f representan todos H puede prepararse alternativamente de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 61, 8897 (1996), las divulgaciones del cual documento se incorporan por el presente por referencia.

Compuestos de fórmula XXIX en la cual B representa C_{1-4} alquileo pueden prepararse acoplando un compuesto de fórmula XL,



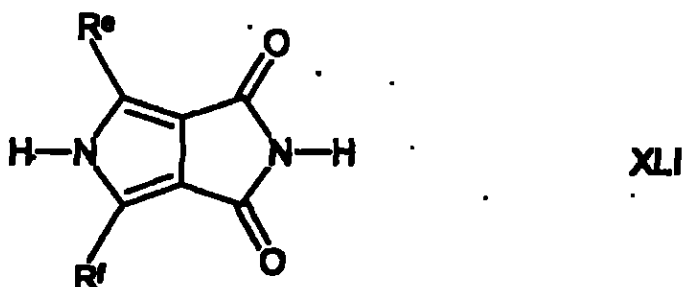
XL

en donde B^c representa C_{1-4} alquileo, Hal representa cloro, bromo o yodo, y A^b , R^2 y R^3 son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula VIII, como se define más arriba, por ejemplo a entre -25°C y temperatura ambiente en la presencia de una sal de zinc(II) apropiada (por ejemplo, ZnBr_2 anhidro), un catalizador apropiado (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$) y solvente orgánico inerte a reacción (por ejemplo, THF, tolueno o éter dietílico).

123
 27
 1

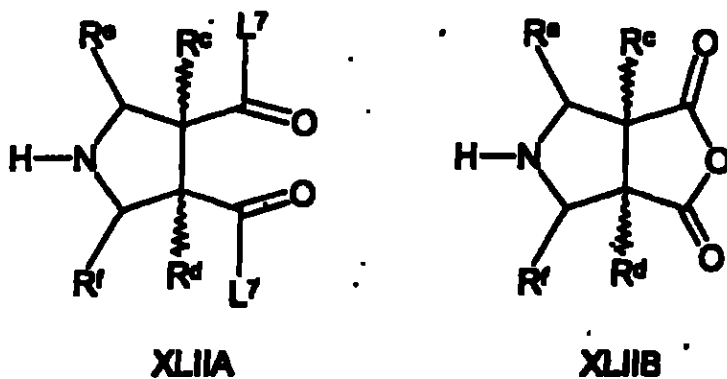
Compuestos de fórmula XXXVI pueden prepararse en forma análoga a compuestos de fórmula XI (es decir, a partir del alcohol correspondiente).

Compuestos de fórmula XXXVIII en la cual R^c y R^d representan ambos H pueden prepararse por reducción del compuesto correspondiente de fórmula XLI,



o su derivado N-protegido N,N'-desprotegido, por ejemplo como se describen en *J. Heterocyclic Chem.* 20, 321 (1983), las divulgaciones en el cual documento se incorporan por el presente por referencia (por ejemplo, hidrogenación a presión elevada (por ejemplo, 25 a 35 kPa) en la presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo, paladio en carbono) y un solvente adecuado (por ejemplo, ácido acético glacial)).

Compuestos de fórmula XXXVIII pueden prepararse alternativamente acoplado un compuesto de fórmula XLIIA o XLIIIB,

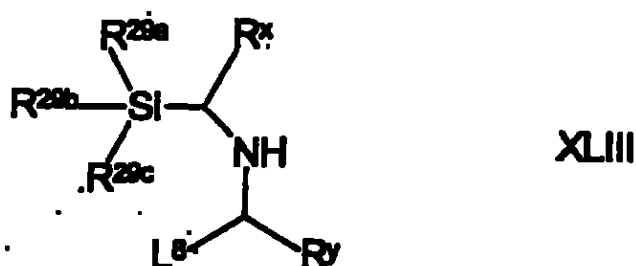


o su derivado N-protegido, en donde L^7 representa un grupo saliente (tal como halo o -OH) y R^c a R^f son como se define más arriba, con amoníaco o su derivado protegido (por ejemplo, bencilamina), por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por las personas expertas en el arte (por

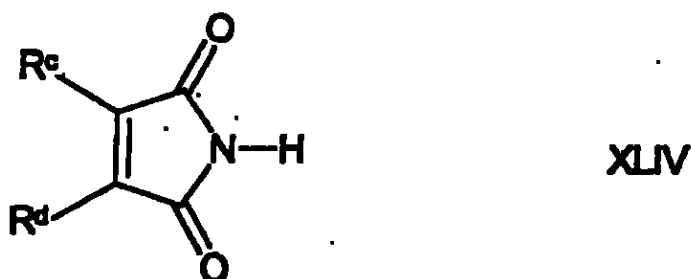
124
9/8

ejemplo, donde el reactivo es un compuesto de fórmula XLIIB, la reacción puede llevarse a cabo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo en la presencia de un solvente adecuado (tal como THF)), seguido por ciclización del intermedio amida resultante bajo condiciones que son bien conocidas por las personas expertas en el arte (por ejemplo, por reacción con un agente deshidratante tal como SOCl_2).

Compuestos de fórmula XXXVIII pueden prepararse también por reacción de un compuesto de fórmula XLIII,



o su derivado *N*-protegido (por ejemplo, *N*-bencilo), en donde L^8 representa un grupo saliente adecuado (tal como alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) o ciano), R^{29a} a R^{29c} representan independientemente C_{1-6} alquilo o fenilo, R^{29x} representa R^c o R^f , R^{29y} representa R^f o R^e (según sea apropiado), y R^e y R^f son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XLIV,

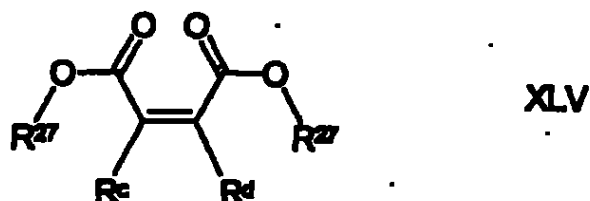


o su derivado *N*-protegido (por ejemplo, *N*-bencilo), en donde R^c y R^d son como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones idénticas o análogas a las descritas en la Solicitud de Patente Internacional WO 97/11945 y *Tetrahedron* 41(17), 3529 (1985), las divulgaciones en los cuales documentos se incorporan por el presente por referencia (por ejemplo, a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo en la

125
2/10

presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) y un catalizador apropiado (por ejemplo, un ácido tal como ácido trifluoroacético o una fuente del ión de flúor tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de plata)).

Compuestos de fórmula XXXIX pueden prepararse por reacción de un diéster de un ácido maleico, tal como un compuesto de fórmula XLV,



en donde R^{27} , R^c y R^d son como se define más arriba, de un compuesto de fórmula XLVI,



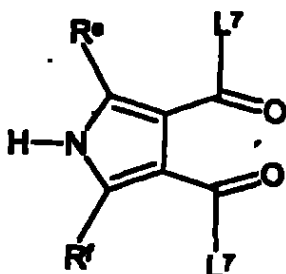
en donde R^x es como se define más arriba, en la presencia de un compuesto de fórmula XLVII,



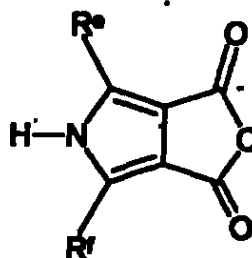
en donde R^y es como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones idénticas o análogas a las descritas en las Solicitudes de Patente Internacional WO 96/07656 y WO 95/15327, las divulgaciones en los cuales documentos se incorporan por el presente por referencia, seguido por conversión de los dos grupos $-C(O)OR^{27}$ en el intermedio resultante en grupos $-CH_2-L^2$ bajo condiciones que son bien conocidas por las personas expertas en el arte.

Compuestos de fórmula XLI pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XLVIII A o XLVIII B,

126



XLVIII A



XLVIII B

o su derivado N-protegido (por ejemplo, N-bencilo), en donde R^e , R^f y L^7 son como se define más arriba, con amoníaco o su derivado protegido (por ejemplo, bencillamina), por ejemplo bajo condiciones como se describe aquí con respecto a la preparación de compuestos de fórmula XXXVIII, seguido por ciclización del intermedio amida resultante bajo condiciones conocidas por las personas expertas en el arte.

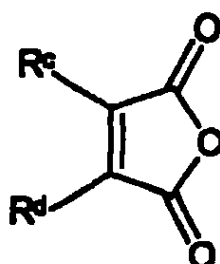
Compuestos de fórmula XLIIA pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XLV con cualquiera de los dos:

- (1) un compuesto de fórmula XLIII, como se define más arriba, o su derivado N-protegido (por ejemplo, N-bencilo), por ejemplo bajo condiciones como se describe más arriba con respecto a la preparación de compuestos de fórmula XXXVIII, seguido por conversión de los dos grupos $-C(O)OR^{27}$ en el intermedio resultante en los grupos $-C(O)L^7$ bajo condiciones bien conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, para compuestos de fórmula XLIIA en la cual L^7 representa OH, hidrólisis en la presencia de una base de metal alcalino (tal como KOH) y un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, agua o sus mezclas)); o
- (2) un compuesto de fórmula XLVI, como se define más arriba, en la presencia de un compuesto de fórmula XLVII, como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones como se describen más arriba con respecto a la preparación de compuestos de fórmula XXXIX,

127
128

seguido por conversión de los dos grupos $-C(O)OR^{27}$ en el intermedio resultante en grupos $-C(O)L^7$ bajo condiciones bien conocidas por los expertos en el arte.

Compuestos de fórmula XLIIB pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XLIX,



XLIX

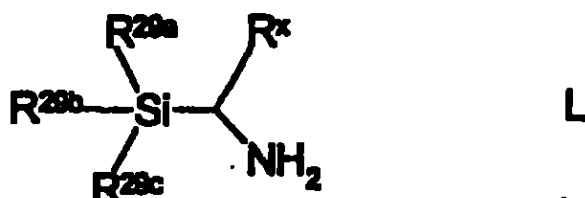
en donde R^c y R^d son como se define más arriba, con cualquiera de los dos:

- (1) un compuesto de fórmula XLIII, como se define más arriba, o su derivado N-protegido (por ejemplo, N-bencilo), por ejemplo bajo condiciones como se describen más arriba con respecto a la preparación de compuestos de fórmula XXXVIII; o
- (2) un compuesto de fórmula XLVI, como se define más arriba, en la presencia de un compuesto de fórmula XLVII, como se define más arriba, por ejemplo bajo condiciones como se describen más arriba con respecto a la preparación de compuestos de fórmula XXXIX.

Compuestos de fórmula XLIIB pueden prepararse alternativamente por ciclización de un compuesto correspondiente de fórmula XLIIA en la cual L^7 representa OH, por ejemplo bajo condiciones bien conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, por reacción con un agente deshidratante (tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida) en la presencia de un solvente adecuado (tal como THF)).

128
109

Compuestos de fórmula XLIII pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula L,



o su derivado N-protégido (por ejemplo, N-bencilo), en donde R^x , y R^{29a} a R^{29c} son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula -XLVII, como se define más arriba, en la presencia de un alcohol alquílico inferior tal como metanol (para producir un compuesto de fórmula XLIII en la cual L^8 representa alcoxi inferior; por ejemplo bajo condiciones idénticas o análogas a las descritas en la Solicitud de Patente Internacional WO 97/11945 (por ejemplo, a entre 0°C y temperatura ambiente en la presencia de agua)) o una fuente del ión cianuro tal como cianuro de potasio (para producir un compuesto de fórmula XLIII en la cual L^8 representa ciano, por ejemplo bajo condiciones idénticas o análogas a las descritas en *Tetrahedron* 41(17), 3529 (1985)).

Compuestos de fórmulas XLVIII A y XLVIII B pueden prepararse por técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos en *J. Heterocyclic Chem.* 20, 321 (1983).

Compuestos de fórmula L pueden prepararse por técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO 97/11945.

Compuestos de fórmulas IV, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XVI, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXIIA, XXXIIB, XXXIIIA, XXXIIIB, XXXIV, XXXV, XXXVII, XL, XLIV, XLV, XLVI, XLVII, XLIX y sus derivados, se consiguen en el comercio, son conocidos en la literatura, o pueden obtenerse por analogía con los

129
20
25

procesos descritos aquí, o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas estándar, a partir de materiales iniciales de fácil obtención usando reactivos apropiados y condiciones de reacción. Por ejemplo, transformaciones que producen compuestos de fórmula I (por ejemplo, etapas (d), (e), (f), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (v), (y) y (z)) del proceso, donde sea apropiado, pueden llevarse a cabo en compuestos intermedios divulgados aquí (por ejemplo, compuestos de fórmulas II, VI, IX, XI, XV, XVII y XIX) para producir otros intermedios que son útiles en la síntesis de compuestos de fórmula I.

Sustituyentes en el(los) grupo(s) arilo (por ejemplo, fenilo), y (si es apropiado) heterocíclico(s) en compuestos definidos aquí pueden convertirse en otros sustituyentes reivindicados usando técnicas bien conocidas por las personas expertas en el arte. Por ejemplo, hidroxilo puede convertirse en alcoxi, fenilo puede halogenarse para producir halofenilo, nitro puede reducirse para producir amino, halo puede desplazarse por ciano, etc.

La persona experta apreciará igualmente que varias interconversiones de sustituyente estándar o grupo funcional y transformaciones en ciertos compuestos de fórmula I proveerán otros compuestos de fórmula I. Por ejemplo, carbonilo puede reducirse a hidroxilo o alquilenol, e hidroxilo puede convertirse en halo.

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

Se apreciará por las personas expertas en el arte que, en el proceso descrito más arriba, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden ser, o puede ser necesario que sean, protegidos por grupos protectores.

130
✓

Grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo y dialkylalkilsililo (por ejemplo, *tert*-butyldimethylsililo, *tert*-butyldiphenylsililo o trimethylsililo), grupos tetrahydropyranyl y alkylcarbonyl (por ejemplo, grupos metil- y ethylcarbonyl). Grupos protectores adecuados para amino incluyen benzyl, sulfonamide (por ejemplo, benzenesulfonamide), *tert*-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl o benzoyloxycarbonyl. Grupos protectores adecuados para amidino y guanidino incluyen benzoyloxycarbonyl. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres C₁₋₆ alquílicos o bencílicos.

La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos más arriba.

Grupos protectores pueden retirarse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en el arte y como se describe a partir de ahora.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Personas expertas en el arte apreciarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera alternativa, y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso, mencionados aquí, pueden efectuarse en orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una fase diferente en la ruta general (es decir, pueden agregarse sustituyentes y/o realizarse transformaciones químicas en, intermedios diferentes de los asociados más arriba con una reacción particular). Esto dependerá *inter alia* de factores tales como la naturaleza de los otros grupos funcionales presentes en un sustrato

131
AK

particular, la biodisponibilidad de intermedios claves y la estrategia del grupo protector (si la hubiere) a adoptarse. Claramente, el tipo de química implicado influirá en la elección del reactivo que se usa en dichos pasos sintéticos, la necesidad y tipo de grupos protectores que se emplean, y la secuencia para realizar la síntesis.

Se apreciará asimismo por las personas expertas en el arte que, aunque ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula I, que pueden prepararse antes de una fase de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse parenteral u oralmente y, a partir de entonces, metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por consiguiente, dichos derivados pueden describirse como "profármacos". Más aún, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

Todos los profármacos de compuestos de fórmula I se incluyen en la órbita de la invención.

Las personas expertas en el arte apreciarán igualmente que ciertos compuestos de fórmula I serán útiles como intermedios en la síntesis de ciertos u otros compuestos de fórmula I.

Algunos de los intermedios mencionados más arriba son novedosos. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee así: (a) un compuesto de fórmula II, como se define más arriba (a condición que cuando R^a a R^f representan todos H, entonces R^1 no representa (i) C_{1-12} alquilo opcionalmente sustituido por arilo o Het¹ (ii) $-C(O)-$ (arilo opcionalmente sustituido), o (iii) *tert*-butiloxicarbonilo), o su derivado protegido; (b) un compuesto de fórmula VI, como se define más arriba, o su derivado protegido; (c) un compuesto de fórmula IX, como se define más arriba, o su derivado protegido; (d) un compuesto de fórmula XI, como se

132
M

define más arriba, o su derivado protegido; (e) un compuesto de fórmula XV, como se define más arriba, o su derivado protegido; (f) un compuesto de fórmula XVII, como se define más arriba (a condición que cuando B representa Z, entonces R² representa -E-O-(arilo opcionalmente sustituido)), o su derivado protegido; y (g) un compuesto de fórmula XIX, como se define más arriba, o su derivado protegido.

Compuestos de fórmula II que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales:

- (a) cuando R¹ representa -C(O)XR⁷, entonces:
R⁷ no representa C₁₋₁₂ alquilo no sustituido;
R⁷ representa arilo;
X representa S;
- (b) cuando R^a a R^f representan todos H, entonces R¹ no representa:
- (i) -C(O)XR⁷;
 - (ii) C₁₋₄ alquilo de cadena recta o ramificada, no sustituido;
 - (iii) C₁₋₃ alquilo de cadena recta o ramificada, no sustituido;
 - (iv) C₁₋₄ alquilo de cadena recta o ramificada sustituido por fenilo (el cual último grupo es mono- o di-sustituido por uno de fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi);
 - v) C₁₋₄ alquilo de cadena recta o ramificada sustituido por uno de fluoro, cloro, bromo, metilo o fenilo (el cual último grupo es sustituido por uno o dos grupos metoxi);
 - (vi) C₁₋₄ alquilo de cadena recta o ramificada sustituido por uno de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o fenilo;
 - (vii) C₁₋₄ alquilo de cadena recta o ramificada sustituido por halo, metilo, metoxi o arilo;
- (c) R¹ representa:
- (i) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁶)R^{5d}, -S(O)₂R⁹,

133
~~133~~

C₄₋₁₂alquilo cíclico o en parte cíclico/acíclico, no sustituido, o C₁₋₄ alquilo sustituido o terminado por, o C₃₋₁₂ alquilo opcionalmente sustituido y/o terminado por, uno o más grupos seleccionados de

halo,

ciano,

nitro,

fenilo (el cual último grupo se sustituye opcionalmente por -OH, ciano, nitro, C₂₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₂₋₆ alcoxi, Het¹, arilo (grupo arilo que no puede ser sustituido con grupos arilo adicionales cualesquiera), -N(R^{24a})R^{24b} -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} y S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}),

naftilo (el cual último grupo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alcoxi, Het¹, arilo (grupo arilo que no puede ser sustituido con grupos arilo adicionales cualesquiera), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p})

Het¹,

-C(O)R^{5a},

-OR^{5b},

-N(R⁶)R^{5c},

-C(O)XR⁷,

-C(O)N(R⁸)R^{5d} y

-S(O)₂R⁹;

1134
f

- (ii) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹,
 C₄₋₁₂alquilo cíclico o en parte cíclico/acíclico, no sustituido, o
 C₁₋₅ alquilo sustituido o terminado, o C₆₋₁₂ alquilo
 opcionalmente sustituido y/o terminado por, uno o más grupos
 seleccionados de
- ciano,
- nitro,
- fenil (el cual último grupo se sustituye opcionalmente by
 -OH,- halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente
 terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₂₋₆ alcoxi, Het¹, arilo
 (grupo arilo que puede ser no sustituido con grupos arilo
 adicionales cualesquiera), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -
 C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h},
 -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -
 S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}),
 naftilo (el cual último grupo se sustituye opcionalmente
 por uno o más grupos seleccionados de -OH, ciano, halo,
 nitro, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente terminado por -
 N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆ alcoxi, Het¹, arilo (grupo arilo que
 no puede ser sustituido con grupos arilo adicionales
 cualesquiera), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -
 C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -
 N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c},
 -OS(O)₂R^{23d} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p})
- Het¹,
- C(O)R^{5a},
- OR^{5b},
- N(R⁶)R^{5c},
- C(O)XR⁷,
- C(O)N(R⁸)R^{5d} y
- S(O)₂R⁹;

26/35

- (iii) Het^2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, C_{4-12} alquilo cíclico o en parte cíclico/acíclico, no sustituido, o C_{1-4} alquilo sustituido o terminado por, o C_{5-12} alquilo opcionalmente sustituido y/o terminado por, uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, Het^1 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{OR}^{5b}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^{5c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;
- (iv) Het^2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, C_{4-12} alquilo cíclico o en parte cíclico/acíclico, no sustituido, C_{4-12} alquilo, o C_{1-5} alquilo sustituido o terminado por, o C_{6-12} alquilo opcionalmente sustituido y/o terminado por, uno o más grupos seleccionados de ciano, nitro, Het^1 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^{5c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ y $-\text{OR}^{5b}$ (en donde R^{5b} representan H, C_{2-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{OH}$, C_{1-6} alcoxi, halo, ciano, nitro, arilo, Het^3 y $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$), arilo o Het^4).

Compuestos de fórmula XVII que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales:

- (a) cuando R^a a R^f representan todos H y el grupo $-\text{A}-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{B}$ representa C_{1-4} alquilenos, entonces R^4 no representa un grupo fenilo que es mono- o di-sustituido por uno de fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi;
- (b) cuando R^a a R^f representan todos H y el grupo $-\text{A}-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{B}$ representa C_{1-3} alquilenos, o C_{1-4} alquilenos sustituido por halo, entonces R^4 no representa un grupo fenilo que es mono- o di-sustituido por metoxi;

136
R

- (c) R^4 representa naftilo o Het^{13} , los dos de cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} y (en el caso de Het^{13} únicamente) oxo, o R^4 representa fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, nitro, C_{2-6} alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C_{2-6} alcoxi, Het^1 , arilo, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}.

Uso médico y farmacéutico

Compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacéutica. Por lo tanto, son indicados como farmacéuticos.

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

En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad electrofisiológica miocardiaca, por ejemplo, como se demuestra en las pruebas descritas más adelante.

De ese modo se espera que los compuestos de la invención sean útiles tanto en la profilaxis como en el tratamiento de arritmias y, en particular, arritmias atriales y ventriculares.

De esa manera, los compuestos de la invención son indicados en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiacas, o en indicaciones

137
27

relacionadas con enfermedades cardiacas, en las cuales se cree que las arritmias juegan un papel principal, incluyendo enfermedad cardiaca isquémica, ataque súbito al corazón, infarto del miocardio, falla cardiaca, cirugía cardiaca y casos tromboembólicos.

En el tratamiento de arritmias, se ha encontrado que compuestos de la invención retrasan selectivamente la repolarización cardiaca, prolongando así el intervalo QT y, en particular, exhiben actividad clase III. Aunque se ha encontrado que compuestos de la invención exhiben actividad clase III en particular, en el tratamiento de arritmias, su(s) modo(s) de actividad no se restringe/no se restringen necesariamente a esta clase.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratamiento de una arritmia, el cual método comprende la administración de una cantidad de efecto terapéutico de un compuesto de la invención a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha condición.

Preparaciones farmacéuticas

Normalmente los compuestos de la invención se administrarán oralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, intranasalmente, por inhalación, o por cualquier otra vía parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo como una base libre o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxica, en una forma de dosificación de aceptación farmacéutica. Dependiendo del trastorno y el paciente a tratarse, así como la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en diferentes dosis.

Los compuestos de la invención pueden combinarse igualmente con cualesquiera otros fármacos útiles en el tratamiento de arritmias y/o otros trastornos cardiovasculares.

138
134

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee de ese modo una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

Dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en tratamiento terapéutico en humanos son aproximadamente 0.005 a 25.0 mg/kg peso corporal en administración oral y aproximadamente 0.005 a 10.0 mg/kg peso corporal en administración parenteral. Rangos preferibles de dosis diarias de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son aproximadamente 0.005 a 10.0 mg/kg peso corporal en administración oral y aproximadamente 0.005 a 5.0 mg/kg peso corporal en administración parenteral.

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

Compuestos de la invención pueden tener asimismo la ventaja que pueden ser más eficaces que, menos tóxicos que, tener un rango más amplio de actividad (incluyendo exhibir cualquier combinación de actividad clase I, clase II, clase III y/o clase IV (especialmente actividad clase I y/o clase IV adicional a actividad clase III)) que, ser más potentes que, tener efecto más prolongado que, producir menos efectos colaterales (incluyendo una incidencia menor de proarritmias tales como *torsades de pointes*) que, absorberse más fácilmente que, o que pueden poseer otras propiedades farmacéuticas útiles sobre, compuestos conocidos en el arte previo.

Pruebas Biológicas

Prueba A

Efectos Electrofisiológicos Primarios en Conejillos de Indias Anestesiados

139
140

Se utilizaron conejillos de Indias que pesaban entre 660 y 1100 g. Los animales se albergaron durante al menos una semana antes del experimento y tenían libre acceso a alimento y agua de grifo durante este período.

La anestesia se indujo mediante una inyección intraperitoneal de pentobarbital (40 a 50 mg/kg) y se introdujeron catéteres en una arteria carótida (para registrar la presión sanguínea y tomar muestras de sangre) y en una vena yugular (para infusiones de fármacos). Se pusieron electrodos de aguja en las extremidades para registrar ECGs (derivación II). Se colocó un termistor en el recto y el animal se puso sobre una almohadilla calefactora, ajustada a una temperatura rectal de entre 37.5 y 38.5°C.

Se practicó una traqueotomía y el animal se ventiló artificialmente con aire del recinto mediante el uso de un ventilador para animales pequeños, ajustado para mantener los gases de la sangre en el rango normal para la especie. Con el fin de reducir efectos autonómicos se cortaron ambos nervios vagos en el cuello, y se administró 0.5 mg/kg de propranolol intravenosamente, 15 minutos antes del comienzo del experimento.

Se expuso el epicardio ventricular izquierdo mediante una toracotomía del lado izquierdo, y a la pared libre ventricular izquierda se aplicó un electrodo de succión hecho a la medida para registrar el potencial de acción monofásica (MAP). El electrodo se mantuvo en posición mientras pudo registrarse una señal aceptable, de lo contrario se desplazó a una nueva posición. Un electrodo bipolar para estimulación se sujetó al atrio izquierdo. La estimulación (2 ms duración, dos veces el umbral diastólico) se realizó con un simulador de corriente constante hecho a la medida. Se estimuló el corazón o a una frecuencia justo por encima del ritmo sinusal normal durante 1 minuto cada quinto minuto de principio a fin del estudio.

La presión sanguínea, la señal MAP y el ECG derivación II se registraron en un registrador de chorro de tinta Mingograph (Siemens-Elema, Suecia).

140
~~140~~

Todas las señales se recogieron (frecuencia de muestreo 1000 Hz) en un PC durante los últimos 10 segundos de cada secuencia de estimulación y los últimos 10 segundos del minuto siguiente del ritmo sinusal. Las señales se procesaron usando un programa hecho a la medida desarrollado para la adquisición y análisis de señales fisiológicas medidas en animales experimentales (véase Axenborg y Hirsch, *Comput. Methods Programs Biomed.* 41, 55 (1993)).

El procedimiento de prueba consistió en tomar dos registros de control basal, con intervalos de 5 minutos, durante la estimulación y el ritmo sinusal. Luego del segundo registro de control, se infundió la primera dosis de la sustancia de prueba en un volumen de 0.2 mL en el catéter de la vena yugular durante 30 segundos. Tres minutos después, se inició la estimulación y se realizó un nuevo registro. Cinco minutos después de la dosis previa, se administró la siguiente dosis de sustancia de prueba. Durante cada experimento se administraron seis a diez dosis consecutivas.

Análisis de los datos

De las numerosas variables medidas en este análisis, se seleccionaron tres como las más importantes para comparación y selección de compuestos activos. Las tres variables seleccionadas fueron la duración MAP a 75 por ciento de repolarización durante la estimulación, el tiempo de conducción atrio-ventricular (AV) (definido como el intervalo entre el pulso de estimulación atrial y el comienzo del MAP ventricular) durante la estimulación, y el ritmo cardiaco (definido como el intervalo RR durante el ritmo sinusal). Se midió la presión sanguínea sistólica y diastólica con el fin de juzgar el estado hemodinámica del animal anestesiado. Además, se verificó el ECG en cuanto a arritmias y/o cambios morfológicos.

La media de los dos registros de control se ajustó a cero y los efectos registrados tras dosis consecutivas de la sustancia de prueba se expresaron como variaciones porcentuales de este valor. Graficando estos valores

141
X

porcentuales contra la dosis acumulada administrada antes de cada registro, fue posible construir curvas de dosis-respuesta. De este modo cada experimento generó tres curvas de dosis-respuesta, una para duración MAP, una para tiempo de conducción AV y una para la frecuencia sinusal (intervalo RR). Se calculó una curva media de todos los experimentos realizados con una sustancia de prueba, y se derivaron valores de potencia de la curva media. Todas las curvas dosis-respuesta en estos experimentos se construyeron mediante conexión lineal de los puntos de los datos obtenidos. La dosis acumulada que prolongaba la duración MAP en 10% de la línea base se utilizó como un índice para evaluar la potencia electrofisiológica clase III del agente bajo investigación (D_{10}).

Prueba B

Fibroblastos de ratón tratados con glucocorticoide como un modelo para detectar bloqueadores de la corriente K del rectificador tardío

Se determinó la IC_{50} para bloqueo del canal K usando un método de análisis con base en una placa microtitre, basado en variaciones de potencial de la membrana de fibroblastos de ratón tratados con glucocorticoide. El potencial de la membrana de fibroblastos de ratón tratados con glucocorticoide se midió usando fluorescencia del colorante bisoxonol $DiBac_{4(3)}$, que pudo detectarse confiadamente usando un lector de placa de imágenes con láser de fluorescencia (FLIPR). La expresión de un canal de potasio del rectificador tardío se indujo en fibroblastos de ratón mediante exposición de 24 horas a la dexametasona glucocorticoide ($5 \mu M$). El bloqueo de los canales de potasio despolarizó los fibroblastos, resultando en una mayor fluorescencia de $DiBac_{4(3)}$.

Fibroblastos ltk de ratón (células L) se adquirieron de American Type Culture Collection (ATCC, Manassa, VA), y se cultivaron en Dulbeccos modified eagle medium suplementado con suero bobino fetal (5% vol/vol), penicilina (500 unidades/mL), estreptomicina (500 $\mu g/mL$) y l-alanina-L-glutamina (0.862 mg/mL). Las células se pasaron cada 3-4 días usando

2/142

tripsina (0.5 mg/mL en salina de tampón de fosfato libre de calcio, Gibco BRL). Tres días antes de los experimentos, la suspensión de células se pipeteó en placas de 96 pozos de fondo transparente, de plástico negro, (Costar) a 25000 células/pozo.

Se usó la sonda de fluorescencia DiBac₄₍₃₎ (sondas Moleculares DiBac) para medir el potencial de la membrana. DiBac₄₍₃₎ absorbe como máximo a 488 nM y emite a 513 nM. DiBac₄₍₃₎ es un bisoxonol y, de ese modo, tiene carga negativa a pH 7. Debido a su carga negativa, la distribución de DiBac₄₍₃₎ a través de la membrana depende del potencial de transmembrana: si la célula se despolariza (es decir, el interior de la célula se hace menos negativo en relación con el exterior de la célula), aumenta la concentración de DiBac₄₍₃₎ dentro de la célula, debido a fuerzas electrostáticas. Una vez dentro de una célula, las moléculas de DiBac₄₍₃₎ pueden unirse a lípidos y proteínas, lo cual produce un aumento en la emisión de fluorescencia. Así, una despolarización se reflejará por un incremento en fluorescencia de DiBac₄₍₃₎. El cambio en fluorescencia DiBac₄₍₃₎ se detectó mediante un FLIPR.

Antes de cada experimento, las células se lavaron 4 veces en salina tamponada con fosfato (PBS) para retirar los medios de cultivo. Las células se trataron entonces con 5 μ M DiBac₄₍₃₎ (en 180 μ L de PBS) a 35°C. Una vez se obtuvo una fluorescencia estable (usualmente después de 10 minutos), se agregaron 20 μ L de una sustancia de prueba, usando un sistema interno de pipetado de 96 pozos de FLIPR. Las mediciones de fluorescencia se tomaron entonces cada 20 segundos durante 10 minutos más. Todos los experimentos se llevaron a cabo a 35°C, debido a la alta sensibilidad a la temperatura tanto de la conductancia del canal de potasio del retificador tardío como de la fluorescencia de DiBac₄₍₃₎. Las sustancias de prueba se prepararon en una segunda placa de 96 pozos, en PBS que contenía 5 μ M DiBac₄₍₃₎. La concentración de la sustancia preparada fue de 10 veces la de la concentración deseada en el experimento como una

43
~~178~~

dilución 1:10 ocurrida durante la adición de sustancia durante el experimento. Se empleó dofetilida (10 μ M) como control positivo, es decir, para determinar el incremento máximo en fluorescencia.

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

Prueba C

Estabilidad Metabólica de los Compuestos de Prueba

Se estableció un análisis *in vitro* para determinar la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula I.

Se empleó la fracción hepática S-9 de perro, hombre, conejo y rata con NADPH como co-factor. Las condiciones de ensayo fueron las siguientes: S-9 (3 mg/mL), NADPH (0.83 mM), tampón Tris-HCl (50 mM) a pH 7.4 y 10 μ M del compuesto de prueba.

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

El porcentaje del compuesto de prueba restante después de 30 minutos (y, de esa manera, $t_{1/2}$) se calculó y usó como una medida de la estabilidad metabólica.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos Experimentales Generales

Se registraron los espectros de masas en uno de los siguientes instrumentos: un espectrómetro Perkin-Elmer SciX API 150ex; un cuatripolo VG Quattro II triple; un cuatripolo VG Platform II único; o un espectrómetro de cuatripolo único Micromass Platform LCZ (los últimos tres instrumentos estaban equipados con una interface de electro-rociado asistida neumáticamente (LC-MS)). Se efectuaron mediciones ^1H NMR y ^{13}C NMR en espectrómetros BRUKER ACP 300 y Varian 300, 400 y 500, que operaban a frecuencias ^1H de 300, 400 y 500 MHz respectivamente, y a frecuencias ^{13}C de 75.5, 100.6 y 125.7 MHz respectivamente. Alternativamente, se realizaron mediciones ^{13}C NMR en un espectrómetro BRUKER ACE 200 a una frecuencia de 50.3 MHz.

Pueden denotarse o no los rotámetros en los espectros dependiendo de la facilidad de interpretación de los espectros. A menos que se indique otra cosa, los cambios químicos se dan en ppm con el solvente como estándar interno.

Síntesis de Intermedios

Los siguientes intermedios no se obtenían en el comercio y, por lo tanto, se prepararon por los métodos descritos más adelante.

Preparación A

tert-Butil hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato

(a) 3,7-Dibencil-*cis*-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-diona

Ácido trifluoroacético (1-3 mL) se agregó gota a gota a una solución de *N*-(metoximetil)-*N*-trimetilsililmetil)bencilamina (137.0 g, 580 mmol) *N*-bencilmaleimida (95.0 g, 500 mmol) en CH_2Cl_2 (1 L) hasta que sobrevino una vigorosa reacción exotérmica. Luego decaer la reacción exotérmica (aproximadamente 10 minutos) la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió y entonces se extinguió con 1 *N* NaOH (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con

145
1/10

Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 170.0 g de producto crudo. Cristalización de éter isopropílico proporcionó 109.0 g (67%) del compuesto del subtítulo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.0 (m, 10H), 4.65 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.30 (d, 2H, J = 12 Hz), 3.15 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.35 (m, 2H).

(b) 3-Bencil-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-diona clorhidrato

Ácido clorhídrico concentrado (28.4 mL, 341 mmol) se agregó a una suspensión de 3,7-dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-diona (109.0 g, 341 mmol; de paso (a) más arriba) en CH₃OH bajo una atmósfera de N₂. A la solución resultante se agregó 10% Pd/C (p/p; 5 g). La atmósfera de N₂ se cambió por H₂ (1 atm de presión) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se diluyó con H₂O (160 mL), se filtró a través de una almohadilla de celulosa para retirar el catalizador y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido. La trituración con EtOH absoluto proporcionó 74.6 g (82%) del compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco luego de secar en un horno de vacío 50°C/66.5 Pa (0.5 mm Hg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 4.6 (s, 2H), 3.5 (d, 2H, J = 12.5 Hz), 3.25 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 3.0 (dd, 2H, J = 7.5, 12.5).

(c) 3-Bencil-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

3-Bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-diona clorhidrato (73.8 g, 275 mmol; de paso (b) más arriba) se agregó en porciones a una suspensión de LiAlH₄ (83.5 g, 2.26 mol) en THF a 0°C. La reacción se calentó lentamente a reflujo. Luego de refluir durante 16 horas, la reacción se enfrió a 0°C. A la reacción fría se agregó gota a gota en forma secuencial H₂O (84 mL), 3 M NaOH (84 mL) y H₂O (250 mL). La reacción se agitó entonces durante 15 minutos adicionales y se filtró a través de una almohadilla de Celita® para retirar las sales inorgánicas. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto crudo. Destilación de Kugelrohr (95-115°C/66.5 Pa (0.5 mm Hg)) proporcionó 46.8 g (84%) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

146
127

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.2 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.9 (dd, 2H, J = 6.6, 12 Hz), 2.75 (d, 12 Hz), 2.7-2.5 (m, 4H), 2.3 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 2.0 (bs, 2H).

(d) 3-Bencil-7-(*tert*-butoxicarbonil)-*cis*-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano clorhidrato

Una solución de di-*tert*-butil-dicarbonato (65.3 g, 299 mmol) en THF (100 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada de 3-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (55 g, 272 mmol; de paso (c) más arriba) en THF (650 mL) a 0°C. Una vez concluida la adición, la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se separó y se puso aparte, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en EtOAc (750 mL), se enfrió a 0°C y se agregó lentamente 1 M de solución de HCl en Et₂O (275 mL). La sal HCl precipitada se recogió y se secó en un horno de vacío para proporcionar 91.1 g (99%) del compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.6-7.4 (m, 5H), 4.4 (s, 2H), 3.8-3.6 (bs, 2H), 3.5-3.3 (bs, 4H), 3.3-3.0 (bs, 2H), 1.45 (s, 9H).

(e) *tert*-Butil hexahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato clorhidrato

A una solución de 3-bencil-7-(*tert*-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]-octano clorhidrato (91.1 g, 269 mmol; de paso (d) más arriba) en metanol (250 mL) bajo una atmósfera de N₂ se agregó 10% Pd/C (p/p; 9.8 g). La atmósfera N₂ se cambió por H₂ (1 atm de presión) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celulosa para retirar el catalizador. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar sólido blancuzco. El sólido se mezcló en EtOAc y se recogió. Luego de secar en un horno de vacío durante 18 horas a 60°C/66.5 Pa (0.5

147
228

mm Hg) se obtuvieron 58.0 g (87%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

Mp: 175-178°C.

R_f = 0.45 (50:40:9:1, CH₂Cl₂:CHCl₃:MeOH:conc. NH₄OH).

MS (CI): *m/z* = 213 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.6 (m, 4H), 3.35 (dd, 2H), 3.14 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156, 81.5, 50.5, 51.2, 43.0, 28.5

La base libre correspondiente se obtuvo por el siguiente procedimiento:

La sal clorhidrato se disolvió en CH₃CN. Se agregaron cuatro equivalentes de K₂CO₃, junto con una pequeña cantidad de agua. La mezcla se agitó durante 2 horas, y entonces la filtración y evaporación produjeron la base en rendimiento cuantitativo.

Preparación B

tert-Butil (1*S*)-2-(4-cianofenoxi)-1-(hexahidropirrol [3,4-*c*]pirrol- 2(1*H*)-ilmetil)etilcarbamato

(a) 4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo

El compuesto del subtítulo se preparó en 75% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Internacional WO 99/31100 (es decir, por reacción entre *p*-cianofenol y epiclorohidrina).

(b) 4-[(3-Amino-2-hidroxipropil)oxi]benzonitrilo

4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo (100 g, 0.57 mol; véase paso (a) más arriba) se agregó a una mezcla de hidróxido de amonio acuoso concentrado (500 mL) e *iso*-propanol (300 mL). La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró para retirar el subproducto insoluble, y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se cristalizó de acetonitrilo para rendir 50 g (46%) del compuesto del subtítulo.

148
✓
✓
✓

(c) *tert*-Butil 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato

Un solución refrigerada (0°C) de 4-[(3-amino-2-hidroxipropil)oxi]benzonitrilo (de paso (b) más arriba; 44.6 g, 0.23 mol) en THF : H₂O (1.5 L de 1:1) se trató con di-*tert*-butil dicarbonato (53 g, 0.24 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, tras lo cual se agregó NaCl y se separó la capa orgánica resultante. La capa de agua se extrajo con éter y los orgánicos combinados se secaron y se concentraron *in vacuo*. El aceite resultante (70 g) se filtró a través de un tapón de sílice, y entonces se cristalizó de éter dietílico: éter di-*iso*-propílico para producir 50 g del compuesto del subtítulo.

(d) 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil metanosulfonato

Cloruro de metanosulfonilo (22.3 g 0.195 mol) se agregó en el transcurso de 1.5 horas a una solución refrigerada (0°C) de *tert*-butil 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato (de paso (c) más arriba; 51.2 g, 0.177 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (1.3 g, 10.6 mmol) en piridina (250 mL), mantenida bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de agregar agua y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para producir 68.1 g (100%) del compuesto del subtítulo.

(e) *tert*-Butil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridina carboxilato

Una solución enfriada (0°C) de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil metanosulfonato (de paso (d) más arriba; 30.6 g, 82.6 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (3 g, 8.8 mmol) en DCM (100 mL) se trató con 50 % en peso de NaOH acuoso (60 mL) bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó, y se dejó aumentar lentamente la temperatura a temperatura ambiente durante 4 horas, y entonces se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró *in vacuo* para producir un residuo que se purificó por

149

cromatografía de columna (eluyente diclorometano). La cristalización de éter dietílico : éter di-*iso*-propílico produjo el compuesto del subtítulo en rendimiento cuantitativo.

(f) *tert*-Butil (2*S*)-2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridina carboxilato

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en pasos (a) a (e) más arriba para la síntesis de *tert*-butil 2-[(4-cianofenoxi)-metil]-1-aziridina carboxilato, pero usando (*S*)-(+)-epiclorohidrina en vez de epiclorohidrina en paso (a).

(g) Bencil *tert*-butil tetrahidropirrolo [3,4-*c*]pirrol-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxilato

tert-Butil hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato clorhidrato (10 g, 0.04 mol; véase Preparación A más arriba) y trietilamina (14 mL, 0.1 mol) se mezclaron en CHCl₃ (100 mL). *N*-benciloxi-carboniloxi succinimida (11 g, 0.044 mol), disuelta en CHCl₃ (100 mL), se agregó a 0-5°C. La mezcla se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, produciendo el compuesto del subtítulo en rendimiento cuantitativo.

¹³C NMR (CD₃Cl₃) δ 155.01, 155.64, 136.99, 128.71, 128.22, 128.13, 79.80, 67.12, 50.30, 49.88, 41.76, 28.71.

(h) Bencil hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato

Bencil *tert*-butil tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxilato (40 mmol; de paso (a) más arriba) se disolvió en acetato de etilo. Acetato de etilo saturado con HCl (g) (500 mL) se agregó a 0°C y se agitó mientras se alcanzaba la temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el producto se disolvió en CH₃CN. Se agregaron K₂CO₃ (4 eq.) y agua (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, antes de filtrarla y se evaporó para producir 8 g (82%) del compuesto del subtítulo el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

159

(i) Bencil 5-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-cianofenoxi)-propil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato

tert-Butil (2S)-2-[(4-cianofenoxi)metil]aziridina-1-carboxilato (2.5 g, 9.1 mmol; véase paso (f) más arriba) y bencil hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (2.24 g, 9.1 mmol; véase paso (h) más arriba) se disolvieron en isopropanol (30 mL) y se agitó a 56°C durante 24 horas. El solvente se evaporó entonces. El producto se purificó por cromatografía en sílice (acetato de etilo, 0-5% MeOH eluyente), produciendo 3.8 g (80%) del compuesto del subtítulo.

MS(ES): $m/z = 521(M+H)^+$

(j) *tert*-Butil (1S)-2-(4-cianofenoxi)-1-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilmetil)etilcarbarnato

Bencil 5-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-cianofenoxi)-propil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (3.6 g, 6.9 mmol; de paso (i) más arriba) se disolvió en etanol (300 mL de 95%) y se hidrogenó sobre 5% Pd/C (p/p). La reacción se detuvo cuando la cantidad teórica de H₂ (173 mL) se consumió. La mezcla se filtró (a través de Celita®) y luego se evaporó. Purificación por cromatografía en sílice (DCM, eluyente 5% MeOH) produjo 1.7 g (63.6%) del compuesto del título.

¹³C NMR (CD₃Cl₃) δ 161.86, 155.48, 154.42, 136.81, 133.91, 128.36, 127.84, 127.73, 118.99, 115.21, 104.22, 79.69, 68.14, 66.64, 60.28, 55.20, 51.72, 48.72, 42.04, 41.06, 28.41.

MS (ES): $m/z = 387(M+H)^+$

Preparación C

4-[1-(3,4-Dimetoxifenoxi)-4-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilbutil]benzonitrilo

(a) 4-[1-(3,4-Dimetoxifenoxi)-3-butenil]benzonitrilo

151
JF

Una mezcla enfriada (0°C) de 4-(1-hidroxi-3-butenil)benzonitrilo (14.6 g, 84.3 mmol) y 3,4-dimetoxifenol (19.5 g, 125.4 mmol) en tolueno (500 mL) se trató con tributilfosfina (32.14 mL de 97% pureza, 25.6 g, 126.4 mmol), seguida por 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (31.8 g, 126.4 mmol). Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se espesó y la temperatura se elevó a 15°C. Se agregó más tolueno (500 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente el precipitado de óxido de tributilfosfina se retiró por filtración y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir 65.8 g de producto crudo. Éste se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con tolueno : metanol (98:2), para producir 17.9 g del compuesto del subtítulo.

(b) 4-[1-(3,4-Dimetoxifenoxi)-4-hidroxibutil]benzonitrilo

Complejo borane-sulfuro de metilo (2 M en éter, 11 mL, 22 mmol) se agregó gota a gota a una solución enfriada (-5°C) de 4-[1-(3,4-dimetoxifenoxi)-3-butenil]benzonitrilo (de paso (a) más arriba; 17.6 g, 56.8 mmol) en THF seco (15 mL) durante un período de 15 minutos (tiempo durante el cual la temperatura de reacción aumentó a 0°C). La mezcla resultante se agitó a entre 0 y 10°C durante 1.5 horas, antes de dejarla calentar a temperatura ambiente. Se continuo la agitación durante 3.5 horas más a esta temperatura antes de agregar agua (22 mL) y tetrahidrato de perborato de sodio (11 g, 66 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de separar la capa de agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, fluyendo con SPA: acetato de etilo: heptano (5:25:70) para producir 14.5 g (77%) del compuesto del subtítulo.

(c) 4-(4-Cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil metanosulfonato

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (3.4 mL, 5.0 g, 44 mmol) en DCM (15 mL) se agregó lentamente a una mezcla enfriada (-5°C) de 4-[1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-hidroxibutil]benzonitrilo (de paso (b) más arriba; 11

152
m
D

g, 34 mmol) y trietilamina (7 mL, 5.2 g, 50.6 mmol) en DCM (50 mL), adición durante la cual la temperatura no se elevó más arriba de 2°C. Se continuó la agitación a entre 0 y 5°C durante 2 horas más antes de agregar agua. La capa orgánica resultante se separó, y se lavó con agua, se separó nuevamente y entonces se secó para producir el compuesto del subtítulo en rendimiento del 100%.

(d) *tert*-Butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato

4-(4-Cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil metanosulfonato (1.12 g, 2.8 mmol; véase paso (c) más arriba), *tert*-butil hexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxilato (0.59 g, 2.8 mmol; véase Preparación A más arriba) y Cs₂CO₃ se mezclaron en CH₃CN (30 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. Entonces la mezcla se filtró y se evaporó. Purificación en sílice (acetato de etilo : MeOH (9:1) eluyente) produjo 0.9 g (60%) del compuesto del subtítulo.

MS (ES): $m/z = 522$ (M+H)⁺

(e) 4-[1-(3,4-Dimetoxifenoxi)-4-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilbutil]benzonitrilo

tert-Butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (0.9 g, 1.7 mmol; de paso (d) más arriba) se disolvió en acetato de etilo (25 mL). La solución se enfrió a 0°C. Acetato de etilo (25 mL) saturado con HCl gaseoso se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó y entonces se disolvió en CH₃CN. Se agregaron K₂CO₃ (1 g) y agua (0.05 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Las sales se extrajeron por filtración y el solvente se evaporaron, produciendo 0.71 g (100%) del compuesto del título.

MS (ES): $m/z = 421$ (M+H)⁺

Preparación D

153

4-[[*(2S)*-3-Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(*1H*)-il-2-hidroxi
propil]-oxi]benzonitrilo

(a) *tert*-Butil 5-[[*(2S)*-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi
propil]hexahidro-

pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(*1H*)-carboxilato

4-[[*(2S)*-Oxiranilmetoxi]benzonitrilo (4.36 g, 0.025 mol; preparado como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 99/31100) y *tert*-butil hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(*1H*)-carboxilato (6.2 g, 0.025 mol; véase Preparación A más arriba) se mezclaron en isopropanol y se agitaron a 60°C durante la noche. El solvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía de destello en sílice, eluyendo con acetato de etilo, 10% MeOH. Esto produjo 1.2 g (88%) del compuesto del subtítulo.

(b) 4-[[*(2S)*-3-Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(*1H*)-il-2-hidroxi
propil]-oxi]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó en 90% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación C, paso (e) más arriba, usando *tert*-butil 5-[[*(2S)*-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi propil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(*1H*)-carboxilato (0.9 g, 2.3 mmol; véase paso (a) más arriba) en vez de *tert*-butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]hexahidropirrol[3,4-*c*]-pirrol-2(*1H*)-carboxilato.

Preparación E

4-[(3-Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(*1H*)-ilpropil)amino]benzonitrilo

(a) 4-[(3-Hidroxi
propil)amino]benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (12.0 g, 99.1 mmol) y 3-amino-1-propanol (59.6 g, 793 mmol) se agitó a 80°C bajo una atmósfera inerte durante 3 horas antes de agregar agua (150 mL). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se extrajo luego con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para

154
P
K

producir 17 g (97%) del compuesto del título como un aceite que cristalizó luego de reposar.

(b) 3-(4-Cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato

Una solución enfriada (0°C) de 4-[(3-hidroxipropil)amino]benzonitrilo (de paso (a) más arriba; 17 g, 96.5 mmol) en MeCN seco (195 mL) se trató con trietilamina (9.8 g, 96.5 mmol) y luego cloruro de *p*-toluenosulfonilo (20.2 g, 106 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos antes de concentrarse *in vacuo*. Se agregó agua (200 mL) al residuo, y la solución acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cristalización de *iso*-propanol para producir 24.6 g (77%) del compuesto del subtítulo.

(c) tert-Butil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato

3-(4-Cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato (1.98 g, 6 mmol; véase paso (b) más arriba), y *tert*-butil hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (1.49 g, 6 mmol; véase Preparación A más arriba) se mezclaron con K₂CO₃ (1.93 g, 14 mmol) y CH₃CN (100 mL) y luego se agitaron a 50°C durante la noche. El solvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en sílice (DCM : MeOH (20:1)) para producir 1.83 g (82%) del compuesto del subtítulo.

(d) 4-[(3-Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpropil)amino] benzonitrilo

El compuesto del título se preparó en rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación C, paso (e) más arriba, usando *tert*-butil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (véase paso (c) más arriba) en vez de *tert*-butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]hexahidropirrol o [3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato.

Preparación F

155
156
157**4-(2-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-iletoxi)benzonitrilo****(a) 4-(2-Bromoetoxi)benzonitrilo**

Una mezcla de 4-cianofenol (35.7 g, 0.3 mol), K₂CO₃ (41.4 g, 0.3 mol) y 1,2-dibromoetano (561 g, 3.0 mol) en MeCN (450 mL) se agitó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó para producir 30.2 g (45%) del compuesto del subtítulo, el cual se utilizó sin purificación adicional.

(b) *tert*-Butil 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato

El compuesto del subtítulo se elaboró en rendimiento del 91% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación E, paso (c) más arriba, usando 4-(2-bromoetoxi)-benzonitrilo (véase paso (a) más arriba) en vez de 3-(4-cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato.

(c) 4-(2-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-iletoxi)benzonitrilo

El compuesto del título se elaboró en rendimiento del 100% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación C, paso (e) más arriba, usando *tert*-butil 5-[2-(4-ciano-fenoxi)etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (véase paso (b) más arriba) en vez de *tert*-butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)butil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato.

Preparación G**4-[(3-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpropil)sulfonil]benzonitrilo****(a) 4-[(3-Bromopropil)sulfanil]benzonitrilo**

Una mezcla de 4-cianotiofenol (20.8 g, 154 mmol), 1,3-dibromopropano (155 g, 0.77 mol) y K₂CO₃ (21.3 g, 154 mmol) en MeCN (300 mL) se hizo refluir durante la noche. Filtración y evaporación del solvente produjo un aceite café que cristalizó cuando se trató con EtOH. Los cristales se

156
72

aislaron por filtración para producir el compuesto del subtítulo (24.5 g, 62%).

(b) 4-[(3-Bromopropil)sulfonil]benzonitrilo

Ácido 3-cloroperoxibenzoico (44.9 g de 70%, 182 mmol) se agregó lentamente a una solución enfriada (0°C) de 4-[(3-bromopropil)sulfonil]benzonitrilo (de paso (a) más arriba; 23.4 g, 91 mmol) en DCM (250 mL). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche, y el precipitado resultante se extrajo por filtración. El filtrado se concentró *in vacuo* para producir un residuo que mostró (mediante análisis NMR) que contenía 25% sulfóxido además del producto deseado. El residuo se re-disolvió en DCM (250 mL), se agregó más ácido 3-cloroperoxibenzoico (5.6 g de 70%, 23 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó dimetilsulfóxido (20 mmol) para destruir el *m*CPBA en exceso antes de lavar la solución DCM con NaHCO₃ acuoso, se separó, se secó y se concentró *in vacuo*. Esto produjo el compuesto del subtítulo en rendimiento del 76%.

(c) tert-Butil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato

El compuesto del subtítulo se preparó en rendimiento de 75% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación E, paso (c) más arriba, usando 4-[(3-bromopropil)sulfonil]benzonitrilo (véase paso (b) más arriba) en vez de 3-(4-cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato.

(d) 4-[(3-Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpropil)sulfonil]benzonitrilo

El compuesto del título se elaboró en rendimiento del 100% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación C, paso (e) más arriba, usando *tert*-butil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (véase paso (c) más arriba) en vez de *tert*-butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato.

157
H

Preparación H

4-(2-Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-iletoxi)isofталонitrilo

(a) 4-(2-Bromoetoxi)isofталонitrilo

El compuesto del subtítulo se preparó en rendimiento del 64% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación F, paso (a) más arriba, usando 4-hidroxi-isofталонitrilo en vez de 4-cianofenol.

(b) *tert*-Butil 5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrolo [3,4-c]-pirrol-2(1H)-carboxilato

El compuesto del subtítulo se elaboró en rendimiento del 75% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación E, paso (c) más arriba, usando 4-(2-bromoetoxi)-isofталонitrilo (véase paso (a) más arriba) en vez de 3-(4-cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato.

(c) 4-(2-Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-iletoxi)isofталонitrilo

El compuesto del título se elaboró en un rendimiento del 80% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación C, paso (e) más arriba, usando *tert*-butil 5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (véase paso (b) más arriba) en vez de *tert*-butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-di-metoxifenoxi)butil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato.

Preparación I

2-(Acetiloxi)-1,1-dimetil etil 1H-imidazol-1-carboxilato

Una mezcla de 2-hidroxi-2-metilpropil acetato (3.35 g, 25.3 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (4.11 g, 25.3 mmol) en DCM se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla se traspasó luego a un recipiente cerrado y se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo* antes de agregar éter y agua. La fase orgánica se separó, se secó y concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en

158
158

gel de sílice, eluyendo con THF: heptano (1:1), para producir el compuesto del título en 20% de rendimiento.

Preparación J

1-Ciano-1-metiletil 1H-imidazol-1-carboxilato

Una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (5 g, 31 mmol) y 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (2.6 g, 31 mmol) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se agregó agua y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para producir 2.7 g (50%) del compuesto del título.

Preparación K

2-(4-Morfolinil)etil 1H-imidazol-1-carboxilato

Una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (6.5 g, 40 mmol) y 2-(4-morfolinil)-1-etanol (5.0 g, 38.1 mmol) en DCM (200 mL) se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. Se agregó éter (400 mL) y la mezcla se lavó con agua. La capa de agua se extrajo entonces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir 6.0 g (70%) del compuesto del título.

Preparación L

2-(4-Piridinil)etil 1H-imidazol-1-carboxilato

El compuesto del título se preparó en rendimiento del 100% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación K más arriba, usando 2-(4-piridinil)-1-etanol en vez de 2-(4-morfolinil)-1-etanol.

Preparación M

N-[2-(2-Metoxietoxi)etil]- 1H-imidazol-1-carboxamida

159
6087

El compuesto del título se preparó en rendimiento del 40% de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación K más arriba, usando 2-(2-metoxietoxi)etilamina en vez de 2-(4-morfolinil)-1-etanol.

Preparación N

2-(4-Acetil-1-piperazinil)etil 1H-imidazol-1-carboxilato

(i) 1-[4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinil]-1-etanona

Una solución de 2-(1-piperazinil)-1-etanol (6.5 g, 0.05 mol) en DCM (5 mL) se trató con anhídrido de ácido acético (5.1 g, 0.05 mol), agregado gota a gota. Durante la adición, la reacción temperatura se elevó de 22 a 60°C. La mezcla de reacción se evaporó varias veces con tolueno para producir 5.6 g (65%) del compuesto del subtítulo.

(ii) 2-(4-Acetil-1-piperazinil)etil 1H-imidazol-1-carboxilato

Una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (5 g, 31 mmol) en DCM (200 mL) se trató con una solución de 1-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-1-etanona (véase paso (i) más arriba; 5 g, 29 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de agregar agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró *in vacuo* para producir 7.4 g (96%) del compuesto del título.

Preparación O

1-[4-(3-Bromopropil)-1-piperazinil]-1-etanona

Una mezcla de 1-(1-piperazinil)-1-etanona (6.7 g, 0.052 mol), dibromopropano (330 mL, exceso) y K₂CO₃ (10.2 g, 0.079 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se lavó con 4 x 100 mL de agua, y la fase orgánica (diluida con DCM) se acidificó con ácido bromhídrico acuoso (7 mL de 62% HBr disuelto en 150 mL de agua). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 50 mL). Las capas de agua combinadas se extrajeron con éter, se neutralizaron (a pH 7) con 13 mL de 10 M NaOH, y luego se extrajo con DCM. Las capas orgánicas

160
1/2

combinadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para producir 4.1 g (32%) del compuesto del título.

Preparación P

3-(Etilsulfonil)propil 4-metilbencenosulfonato

(i) 3-(Etilsulfonil)-1-propanol

Una solución de 3-(etiltio)-1-propanol (13 g, 0.11 mol) en ácido acético (40 mL) se trató con H₂O₂ (30% en agua, 12.2 g, 0.11 mol), agregado gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de concentrarse *in vacuo*. El análisis NMR mostró que el residuo resultante consistía de 40% del producto deseado y 60% del correspondiente *O*-acetato. El acetato se hidrolizó disolviendo la mezcla de reacción en 200 mL de metanol y agregando 3 g de NaOH (disuelto en una pequeña cantidad de agua). Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró *in vacuo*. El producto crudo resultante se disolvió en DCM, y el material insoluble se extrajo por filtración. El DCM se retiró por evaporación para producir 13.4 g (88%) del compuesto del subtítulo.

(ii) 3-(Etilsulfonil)propil 4-metilbencenosulfonato

Una mezcla de 3-(etilsulfonil)-1-propanol (véase paso (i) más arriba; 13.4 g, 88 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (16.8 g, 88 mmol) en DCM (150 mL) se trató con TEA (13.4 g, 132 mmol), agregado gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de lavar con solución de cloruro de amonio acuoso. Luego la capa orgánica se separó, se secó y se concentró *in vacuo*. El producto se cristalizó de éter que contenía una pequeña cantidad de DCM para producir 17.9 g (66%) del compuesto del título.

Síntesis de Compuestos de fórmula I

16/12/02

Ejemplo 1

Descripción general de la preparación de los compuestos en Ejemplo 2 más adelante:

Uno de los productos de Preparaciones B a H más arriba (0.25 mmol) se disolvió en CHCl_3 (0.5 mL). Se agregó el electrófilo apropiado (0.25 mmol) disuelto en CH_3CN (2 mL), seguido por K_2CO_3 o trietilamina (0.375 mmol) (tales bases no se necesitan cuando el electrófilo es un isocianato).

Las mezclas de reacción se agitaron a entre temperatura ambiente y 50°C durante 2 a 5 días. Las reacciones se monitorearon por LC-MS. Cuando las reacciones se concluyeron, las mezclas de reacción se filtraron, los solventes se evaporaron, y luego los residuos se disolvieron en MeCN o CH_2Cl_2 (2 mL). Las soluciones resultantes se agregaron a tapones de extracción de fase sólida con intercambio de iones (2 g CBA). Los tapones se eluyeron entonces con DCM : MeCN (4:1, fracción 1), seguido por DCM : MeOH : TEA (8.1:1, 4 x 2 mL). Las fracciones se evaporaron. HPLC y análisis MS permitieron entonces la identificación de la fracción (fracciones) en la cual residía el producto.

Ejemplo 2

Los siguientes compuestos se prepararon de intermedios apropiados (tales como los descritos más arriba) de acuerdo con o por analogía con métodos descritos aquí (por ejemplo, el procedimiento descrito más arriba) y/o por técnicas estándar de química de fase solución (espectros de masa de los compuestos, donde se registran, están entre paréntesis):

tert-butil 5-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 388$);

tert-butil 5-[2-(4-cianofenil)etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 342$);

tert-butil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 388$);

162
✓

tert-butil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]-
pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 371$);

tert-butil 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-
2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 358$);

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-*N*-etilhexahidropirrolo-
[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 359$);

4-({(2*R*)-3-[5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]-
pirrol-2(1*H*)-il]-2-hidroxi-propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 452$);

4-({3-[5-(butilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}-
amino)benzonitrilo ($m/z = 391$);

4-({3-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-
il]propil}amino)benzonitrilo ($m/z = 369$);

4-({3-[5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-
il]propil}amino)benzonitrilo ($m/z = 435$);

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-
carboxamida ($m/z = 329$);

5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-*N*-etilhexahidro-pirrolo
[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 493$);

4-{2-[5-(butilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi}-
benzonitrilo ($m/z = 378$);

4-[4-[5-(butilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-1-(3,4-
dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo ($m/z = 542$);

4-{2-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-
il]etoxi}benzonitrilo ($m/z = 356$);

4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidro-
pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]butil}benzonitrilo ($m/z = 520$);

4-{2-[5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-
il]etoxi}benzonitrilo ($m/z = 422$);

4-{1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]hexa-
hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]butil}benzonitrilo ($m/z = 586$);

4-({(2*S*)-3-[5-(butilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-
hidroxi-propil}oxi)benzonitrilo;

153
162

4-((2*S*)-3-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-2-hidroxiopropil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 386$);

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-etilhexahidropirrol[3,4-*c*]-pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 342$);

tert-butil 5-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 522$);

tert-butil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrol[3,4-*c*]-pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 420$);

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

N-{[5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-(4-metoxifenil)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-{4-[(trifluorometil)-tio]fenil}hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 507$);

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-(ciclopropilmetil)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 385$);

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-isopropilhexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 443$);

N-butil-5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 387$);

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-(4-metoxifenil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 490$);

164
/6

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 490$);

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-isopropilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 356$);

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-difluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 426$);

N-butil-5-{3[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

N-{[5-[2-(4-cianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-(4-metoxifenil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 407$);

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 477$);

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilhexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 355$);

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-isopropilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 343$);

5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 413$);

N-butil-5-[2-(4-cianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 357$);

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}-*N*-etilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}-*N*-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

165
166

N-{[5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-*N*-(4-metoxifenil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-*N*-{4-[(trifluorometil)tio]-fenil}hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 539$);

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-*N*-(ciclopropilmetil)hexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 417$);

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-*N*-isopropilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-*N*-(3,4-difluorofenil)hexahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 475$);

N-butil-5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 419$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-etilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 358$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

N-{[5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-(4-metoxifenil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 436$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-{4-[(trifluorometil)tio]-fenil}hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 506$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-(ciclopropilmetil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 384$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-isopropilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 372$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 442$);

5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-butilhexahidropirrolo[3,4-*c*]
pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 386$);

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-etilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-
carboxamida;

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)hexahidro-
pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

N-{[5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]
carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-4-metoxifenil)hexahidropirrolo-[3,4-*c*]
pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 432$);

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}hexa-
hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 502$);

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilhexahidro-
pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 410$);

N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrolo-[3,4-*c*]
pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 380$);

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-isopropilhexahidropirrolo[3,4-*c*]-pirrol-
2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 368$);

5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-*N*-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrolo-[3,4-*c*]
pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

N-butil-5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-
carboxamida ($m/z = 382$);

etil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-
2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 360$);

2-hidroxi-1,1-dimetiletil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 404$);

1-ciano-1-metiletil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]hexa-
hidropirrolo [3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;

but-2-inil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]hexahidro-pirrolo[3,4-
c] pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 384$);

2-metoxietil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]hexahidropirrolo
[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;

167
A
X

3-(metilsulfonil)propil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-*propil*]-
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;
2-morfolin-4-iletil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-*propil*]hexa-
hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;
2-piridin-4-iletil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-*propil*]hexa-
hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 437$);
2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-*propil*]
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;
5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-*propil*]-*N*-[2-(2-metoxietoxi)-etil]
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;
etil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-
carboxilato ($m/z = 343$);
2-hidroxi-1,1-dimetiletil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo
[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 387$);
1-ciano-1-metiletil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidro-pirrolo[3,4-
c] pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 382$);
but-2-inil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]-pirrol-
2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 367$);
2-metoxietil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo-[3,4-*c*]
pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 373$);
3-(metilsulfonil)propil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo
[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;
2-morfolin-4-iletil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo [3,4-
c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;
2-piridin-4-iletil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidro pirrolo-[3,4-*c*]
pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 420$);
2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil 5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexa-
hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;
5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexa-
hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;
etil 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato
($m/z = 330$);

168
168

2-hidroxi-1,1-dimetiletil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidro-pirrolo[3,4-c] pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 374$);

1-ciano-1-metiletil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 369$);

but-2-inil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 354$);

2-metoxietil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 359$);

3-(metilsulfonyl)propil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidropirrolo-[3,4-c] pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 422$);

2-morfolin-4-iletil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 415$);

2-piridin-4-iletil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 407$);

2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil 5-[2-(4-cianofenoksi)etil]hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 456$);

5-[2-(4-cianofenoksi)etil]-*N*-[2-(2-metoxietoksi)etil]hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 403$);

etil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 392$);

2-hidroxi-1,1-dimetiletil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 436$);

1-ciano-1-metiletil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil} hexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 431$);

but-2-inil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 416$);

2-metoxietil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrolo-[3,4-c] pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 422$);

3-(metilsulfonyl)propil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 484$);

2-morfolin-4-iletil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 477$);

169
174
175

2-piridin-4-iletil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 469$);

2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil 5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato ($m/z = 518$);

5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}-*N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxamida ($m/z = 465$);

4-({(2*S*)-3-[5-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1-*H*)-il]-2-hidroxi}propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 342$);

4-({(2*S*)-3-[5-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-hidroxi}propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 456$);

2-[5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi}propil]hexahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-isopropilacetamida ($m/z = 387$);

4-({(2*S*)-3-[5-[3-(etilsulfonil)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-hidroxi}propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 422$);

4-({(2*S*)-2-hidroxi-3-[5-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 390$);

4-({3-[5-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-propil}amino)benzonitrilo ($m/z = 325$);

4-({3-[5-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}amino)benzonitrilo ($m/z = 439$);

2-[5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-isopropilacetamida ($m/z = 370$);

4-({3-[5-[3-(etilsulfonil)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-propil}amino)benzonitrilo ($m/z = 404$ (M-1));

4-({3-[5-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}amino)benzonitrilo ($m/z = 373$);

4-{2-[5-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi}benzonitrilo ($m/z = 426$);

2-[5-[2-(4-cianofenoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-isopropilacetamida ($m/z = 357$);

4-{2-[5-[3-(etilsulfonil)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-etoxi}benzonitrilo ($m/z = 392$);



- 4-{2-[5-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi}benzonitrilo ($m/z = 360$);
- 4-{2-[5-(4-fluorobenzil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi}-benzonitrilo ($m/z = 366$);
- 4-({3-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 418$);
- 4-({3-[5-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 375$);
- 4-({3-[5-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 488$);
- 2-[5-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-isopropilacetamida ($m/z = 419$);
- 4-({3-[5-[3-(etilsulfonil)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 454$);
- 4-({3-[5-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 422$);
- 4-({3-[5-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}sulfonil)benzonitrilo ($m/z = 468$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 385$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 341$);
- 4-({(2*S*)-3-[5-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-aminopropil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 455$);
- 2-[5-[(2*S*)-2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-*N*-isopropilacetamida ($m/z = 386$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-[3-(etilsulfonil)propil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}oxy)benzonitrilo ($m/z = 421$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 389$);
- 4-({(2*S*)-2-amino-3-[5-(4-fluorobenzil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]propil}oxi)benzonitrilo ($m/z = 395$);

17/2

4-{2-[5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi} isoftalonitrilo ($m/z = 381$);

4-{2-[5-(ciclopropilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-etoxi} isoftalonitrilo ($m/z = 337$);

4-{2-[5-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi} isoftalonitrilo ($m/z = 451$);

2-[5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-isopropilacetamida ($m/z = 382$);

4-{2-[5-[3-(etilsulfonil)propil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-etoxi} isoftalonitrilo ($m/z = 417$);

4-{2-[5-[2-(2-metoxietoxi)etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi} isoftalonitrilo ($m/z = 385$);

4-{2-[5-(4-fluorobencil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi}-isoftalonitrilo ($m/z = 391$);

4-{2-[5-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]etoxi}isoftalonitrilo ($m/z = 431$);

tert-butil 5-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;

3,3-dimetil-2-oxobutil 5-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato;

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-metilhexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}-*N*-propilhexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

N-alil-5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1*H*)-carboxamida; y

N-(*tert*-butil)-5-{3-[(4-cianofenil)amino]propil}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxamida.

Ejemplo 3

Compuestos de los Ejemplos ya mencionados se analizaron en Prueba A más arriba y se halló que exhibían valores D_{10} de por lo menos 5.5



Ejemplo 4

Compuestos de los Ejemplos ya mencionados se analizaron en Prueba B más arriba y se halló que exhibían valores pIC_{50} de por lo menos 4.5.

Abreviaturas

Ac	= Acetilo
API	= Ionización a presión atmosférica (en relación a MS)
Aq.	= Acuoso
br	= amplio (en relación a NMR)
Bt	= Benzotriazol
<i>t</i> -BuOH	= <i>tert</i> -butanol
CI	= Ionización química (en relación con MS)
<i>m</i> CPBA	= ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
d	= doblete (en relación a NMR)
DBU	= diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	= Diclorometano
dd	= doblete de dobletes (en relación con NMR)
DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
EDC	= 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Et	= etilo
EtOAc	= acetato de etilo
eq.	= equivalentes
ES	= electrorrociado (en relación con MS)
FAB	= bombardeo de átomos rápidos (en relación con MS)
h	= hora(s)

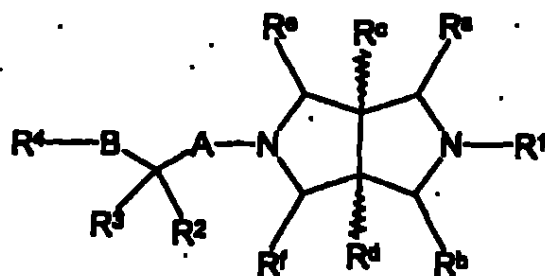
1734
1734

HCl	= ácido clorhídrico
HEPES	= ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
IMS	= alcoholes metilados industriales
IPA	= alcoholes <i>iso</i> -propílico (propan-2-ol)
m	= multiplete (en relación con NMR)
Me	= metilo
MeCN	= acetonitrilo
MeOH	= metanol
min.	= minuto(s)
m.p.	= punto de fusión
MS	= Espectroscopia de masa
NADPH	= nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida
OAc	= acetato
Pd/C	= paladio en carbono
q	= cuarteto (en relación con NMR)
rt	= Temperatura ambiente
s	= singlet (en relación con NMR)
t	= triplete (en relación con NMR)
TEA	= trietilamina
THF	= tetrahidrofurano
tlc	= cromatografía de capa delgada

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I,



en donde

las líneas en zigzag representan *cis-* o *trans-* estereoquímica relativa opcional;

R¹ representa C₁₋₁₂ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} y -S(O)₂R⁹), Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} o -S(O)₂R⁹;

R^{5a} a R^{5d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, C₁₋₆ alcoxi, halo, ciano, nitro, arilo, Het³ y -NHC(O)R¹⁰), arilo o Het⁴, o R^{5d}, junto con R⁸, representan C₃₋₆ alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más C₁₋₃ grupos alquilo);

R¹⁰ representa H, C₁₋₄ alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, arilo y -NHC(O)R¹¹) o arilo;

R¹¹ representa H, C₁₋₄ alquilo o arilo;

175
26

R^6 representa H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, $-C(O)R^{12a}$, $-C(O)OR^{12b}$ o $-C(O)N(H)R^{12c}$;

R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} representan C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, o R^{12a} y R^{12c} representan H;

X representa O o S;

R^7 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, arilo o C_{1-12} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, C_{1-6} alcoxi, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ y Het⁵);

R^{13a} y R^{13b} representan independientemente C_{1-6} alquilo o arilo;

R^8 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, H, C_{1-12} alquilo, C_{1-6} alcoxi (los dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente y/o se terminan por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), -D-arilo, -D-ariloxi, -D-Het⁶, -D- $N(H)C(O)R^{14a}$, -D- $S(O)_2R^{15a}$, -D- $C(O)R^{14b}$, -D- $C(O)OR^{15b}$, -D- $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$, o R^8 , junto con R^{5d} , representan C_{3-6} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo);

R^{14a} a R^{14d} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{14c} y R^{14d} juntos representan C_{3-6} alquileno;

R^{15a} y R^{15b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo;

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

176

R^9 representa, en cada ocurrencia cuando se emplee aquí, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo o Her^7 ;

R^2 representa H, halo, C_{1-6} alquilo, -E-OR¹⁶, -E-N(R¹⁷)R¹⁸ o, junto con

R^3 , representa =O;

R^3 representa H, C_{1-6} alquilo o, junto con R^2 , representan =O;

R^{16} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b} o -C(O)N(R^{20a})R^{20b};

R^{17} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} o -C(NH)NH₂;

R^{18} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo o -C(O)R^{19d};

R^{19a} a R^{19d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁹), arilo, Het¹⁰, o R^{19a} y R^{19d} representan independientemente H;

R^{20a} y R^{20b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H o C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het¹¹), arilo, Het¹², o juntos, representan C_{3-6} alquileno, opcionalmente interrumpido por un átomo O;

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

p representa 1 ó 2;

A representa -G-, -J-N(R²¹)- o -J-O- (en los dos últimos grupos que, N(R²¹)- o O- se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

B representa -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (en los dos últimos grupos que Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

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

J representa C_{2-6} alquileno;

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

R^{21} y R^{22} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo;

R^4 representa arilo o Het^{13} , los dos de cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$, $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ y (en el caso de Het^{13} únicamente) oxo;

Het^{13} representa un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre;

Het^1 a Het^{12} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes que incluyen $=O$, -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^{23a} a R^{23d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, C_{1-6} alquilo;

R^{24a} a R^{24p} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, H o C_{1-6} alquilo;

n representa, en cada ocurrencia, 0, 1 ó 2; y

R^a a R^f representan independientemente H o C_{1-4} alquilo;

178
21

en donde cada grupo arilo y ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye opcionalmente;

o su derivado de aceptación farmacéutica;

a condición que:

- (a) cuando R^3 representa H o C_{1-4} alquilo; y
A representa $-J-N(R^{21})-$ o $-J-O-$;
entonces B $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ o $-N(R^{22})-Z-$ (en el cual último grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);
- b) cuando R^2 representa $-E-OR^{16}$ o $-E-N(R^{17})R^{18}$ en el cual E representa un enlace directo, entonces:
- (i) A no representa un enlace directo, $-J-N(R^{21})-$ o $-J-O-$; y
- (ii) B no representa $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ o $-N(R^{22})-Z-$ (en el cual último grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);
- (c) Het^1 y Het^{13} no representan heterociclos de 9 miembros que contienen un anillo benceno o piridina fusionado; y
- (d) el compuesto no es:
- 3,7-bis(1-feniletil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
2-{4-(7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-3-il)butil}-1,2-benzisotiazol-3-ona-1,1-dióxido;
3-metil-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
3-ciclohexil-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
3-(tiazol-2-il)-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;
3-(2-pirimidil)-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano; o
3-(5,5-dimetoxi)pentil-7-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano;

2. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 1, en donde, en el compuesto de fórmula I, el sustituyente opcional en grupos arilo y ariloxi son uno o más grupos seleccionados de $-OH$, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C_{1-6} alcoxi, Het^1 , arilo

(grupo arilo que no puede sustituirse con cualesquiera grupos arilo adicionales), $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ y $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$, en donde Het^1 , R^{23a} a R^{23d} , R^{24a} a R^{24p} y n son como se definen en Reivindicación 1.

3. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde las líneas en zigzag representan estereoquímica *cis* relativa.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 representa C_{1-8} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más grupos seleccionados de halo, fenilo opcionalmente sustituido, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ y $-S(O)_2-C_{1-6}$ alquilo), Het^2 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ o $-S(O)_2R^9$.

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R^{5a} y R^{5b} representan independientemente, en cada ocurrencia, H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, C_{1-4} alcoxi y halo), fenilo opcionalmente sustituido o Het^4 .

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R^7 representa, en cada ocurrencia, C_{1-8} alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alcoxi, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ y Het^5).

7. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 6, en donde R^{13a} y R^{13b} representan independientemente C_{1-6} alquilo.



8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^8 representa, en cada ocurrencia, C_{1-8} alquilo (grupo que se sustituye opcionalmente y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano y C_{1-4} alcoxi), -D-(fenilo opcionalmente sustituido), -D-Het⁶, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)- C_{1-6} alquilo o -D-C(O)OR^{15b}.

9. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 8, en donde R^{15a} y R^{15b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo opcionalmente sustituido) o fenilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde D representan un enlace directo o C_{1-3} alquileno.

11. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde R^9 representa, en cada ocurrencia, C_{1-5} alquilo (opcionalmente sustituido y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo opcionalmente sustituido) o fenilo opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde R^2 representa H, C_{1-2} alquilo, -OR¹⁶, -N(H)R¹⁷ o, junto con R^3 , representan =O.

13. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde R^3 representa H, C_{1-2} alquilo o, junto con R^2 , representan =O.

18/2-8/

14. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde R^{16} representa H, C_{1-4} alquilo, -E-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{19a}$ o $-C(O)N(H)R^{20a}$.

15. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde R^{17} representa H, C_{1-4} alquilo, -E-fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{19a}$ o $-C(O)OR^{19b}$.

16. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde R^{19a} y R^{19b} representan independientemente, en cada ocurrencia, C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o Het^{10} .

17. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde R^{20a} representa H o C_{1-4} alquilo.

18. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde E representa, en cada ocurrencia, un enlace directo o C_{1-2} alquileno.

19. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en donde A representa -G-.

20. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde B representa -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_n, -Z-O- (en los cuales últimos tres grupos Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3).

21. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 19, en donde G representa un enlace directo o C_{1-5} alquileno.

22. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, en donde Z representa un enlace directo o C₁₋₃ alquileo.

23. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde R⁴ representa fenilo o Het¹³, los dos de cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄ alcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)R^{24c}, -N(H)C(O)R^{24h}, -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}.

24. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 23, en donde Het¹³ representa un grupo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre.

25. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, en donde Het¹ a Het¹² representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se empleen aquí, grupos heterocíclicos de cinco a diez que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes que incluyen =O, -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h} y -S(O)_nR^{23c}.

26. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25, en donde R^a a R^f representan independientemente H o C₁₋₂ alquilo.

183
50

27. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde sustituyentes opcionales en grupos fenilo son uno o más grupos seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₄ alquilo (opcionalmente terminado por -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄ alcoxi, NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, N(H)C(O)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c} y -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}

28. Un compuesto como se reivindica en Reivindicación 27, en donde R^{23a} a R^{23c}, R^{24c}, R^{24d}, R^{24e}, R^{24h}, R^{24j}, R²⁴ⁿ y R^{24p} representan independientemente C₁₋₄ alquilo.

29. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, en donde n representa 0 ó 2.

30. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29, en donde grupos alquilo y grupos alcoxi, a menos que se especifique lo contrario, pueden ser:

- (i) cadena recta o ramificada o cíclicos o en parte cíclicos/acíclicos;
- (ii) saturados o insaturados;
- (iii) interrumpidos por uno o más átomos de oxígeno; y/o
- (iv) sustituidos por uno o más átomos de fluoro o cloro.

31. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

32. Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

33. Un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para uso como un farmacéutico.

1134
27

34. Un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, pero sin las condiciones (c) y (d), para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

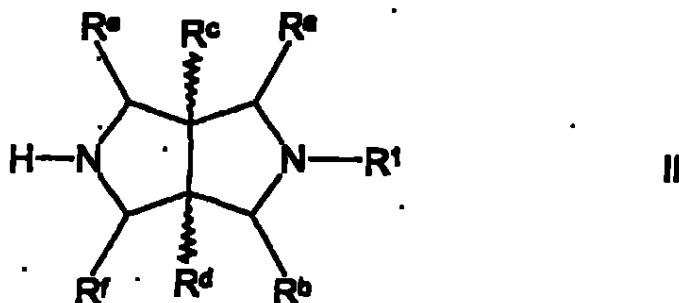
35. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, pero sin las condiciones (c) y (d), como ingrediente activo para la manufactura de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

36. El uso como se reivindica en la Reivindicación 35, en donde la arritmia es una arritmia atrial o una arritmia ventricular.

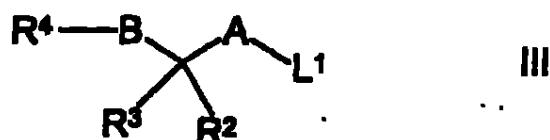
37. Un método de profilaxis o tratamiento de una arritmia, método que comprende administración de una cantidad de efecto terapéutico de un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, pero sin las condiciones (c) y (d), a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha condición.

38. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en la Reivindicación 1 que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,

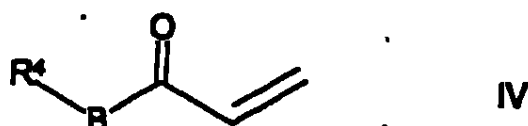


en donde Rⁱ y R^a a R^f son como se define en Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,

135
10/10/02

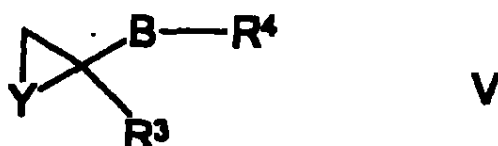
en donde L^1 representa un grupo saliente y R^2 , R^3 , R^4 , A y B son como se define en Reivindicación 1.

(b) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_2 alquileo y R^2 y R^3 juntos representan $=O$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula IV,



en donde R^4 y B son como se define en Reivindicación 1;

(c) para compuestos de fórmula I en la cual A representa CH_2 y R^2 representa $-OH$ o $-N(H)R^{17}$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula V,



en donde Y representa O o $N(R^{17})$ y R^3 , R^4 , R^{17} y B son como se define en la Reivindicación 1;

(d) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{1-6} alquileo, B representa C_{1-4} alquileo y R^2 y R^3 ambos representan H, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 y R^3 juntos representan $=O$

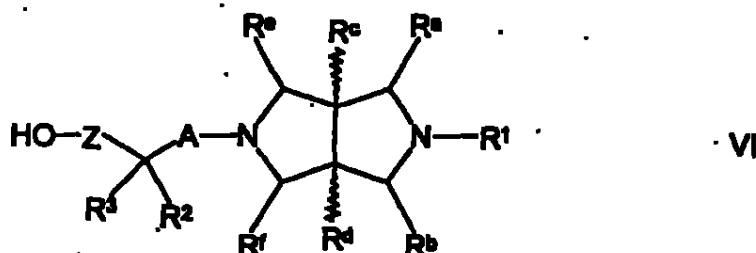
(e) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 y R^3 ambos representan H y
(1) A representa un enlace simple o $-J-N(R^{21})$ y B representa C_{1-4} alquileo,

136
77

o (2) A representa C_{1-6} alquileo y B representa $N(R^{22})$ o $-N(R^{22})-Z-$ (en el cual último grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3), reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 y R^3 juntos representan $=O$;

(f) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{1-6} alquileo, B representa un enlace directo, C_{1-4} alquileo, $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_n-$ o $-Z-O-$ (en los cuales últimos tres grupos Z representa C_{1-4} alquileo), R^2 representa OH y R^3 representan H, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 y R^3 juntos representan $=O$;

(g) para compuestos de fórmula I en el cual B representa $-Z-O-$, reacción de un compuesto de fórmula VI,



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a a R^f , A y Z son como se define en Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VII,



en la cual R^4 es como se define en Reivindicación 1;

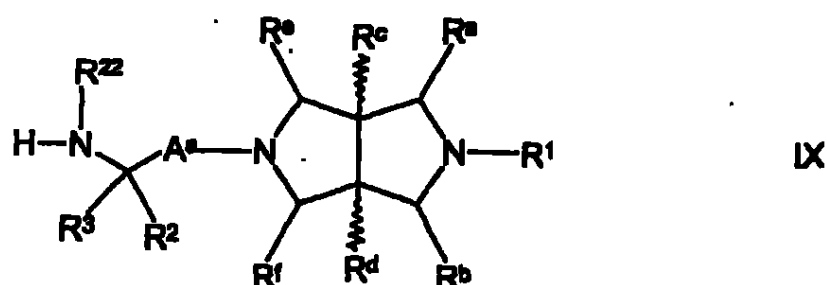
(h) para compuestos de fórmula I en la cual B representa $-Z-O-$, reacción de un compuesto de fórmula VI, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula VIII,



en donde L^2 representa un grupo saliente y R^4 es como se define en Reivindicación 1;

(i) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{1-6} alquileo y B representa $-N(R^{22})-Z-$ (en donde el grupo $-N(R^{22})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^2), reacción de un compuesto de fórmula IX,

132

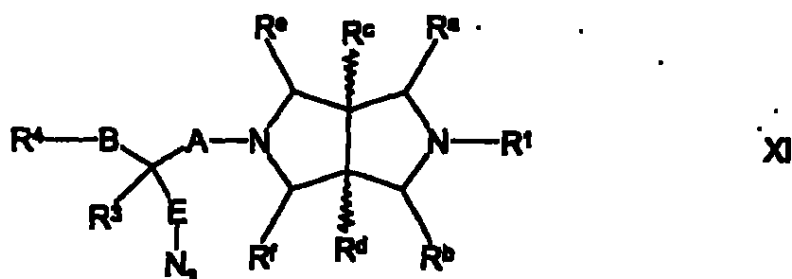


en donde A^a representa C_{1-6} alquileo y R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} y R^a a R^f son como se define en Reivindicación 1 con un compuesto de fórmula X,



en donde L^2 es como se define más arriba y R^4 y Z son como se define en Reivindicación 1;

(j) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-NH_2$, reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XI,



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^a a R^f , A , B y E son como se define en Reivindicación 1;

(k) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(R^{18})H$ con un compuesto de fórmula XII,



en donde R^{20a} es como se define en Reivindicación 1;

(l) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-NH_2$ con diamida de ácido oxálico;

188

(m) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-N(R^{17})R^{18}$, en donde R^{17} y R^{18} son como se define en Reivindicación 1 a condición que R^{17} no representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I, en la cual R^2 representa $-D-N(H)R^{18}$ con un compuesto de fórmula XIII,



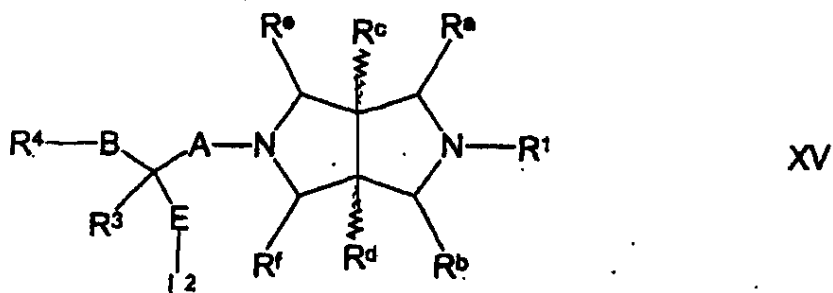
en donde R^{17a} representa R^{17} como se define en Reivindicación 1 excepto que no representa H, y L^3 representa un grupo saliente;

(n) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OR^{16}$ en el cual R^{16} representa C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo o $-E$ -Het⁸, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OH$ con un compuesto de fórmula XIV,



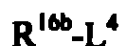
en donde R^{16a} representa C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo o $-E$ -Het⁸, en donde Het⁸ es como se define en Reivindicación 1;

(o) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OR^{16}$ (en el cual R^{16} representa C_{1-6} alquilo, $-E$ -arilo o $-E$ -Het⁸, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XV,



en donde L^2 es como se define más arriba y R^1 , R^3 , R^4 , R^a a R^f , A, B y E son como se define en Reivindicación 1 con un compuesto de fórmula XIV como se define más arriba;

(p) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representan $-E-OR^{16}$, en donde R^{16} es como se define en Reivindicación 1, a condición que no representa H, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa $-E-OH$ con un compuesto de fórmula XVI,

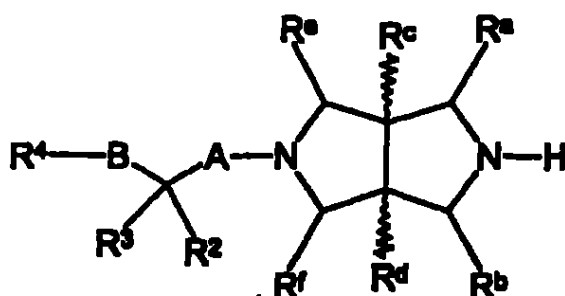
18A
14/10

XVI

en donde R^{16b} representa R^{16} como se define en Reivindicación 1, excepto que no representa H, y L^4 representa un grupo saliente;

(q) para compuestos de fórmula I en la cual R^2 representa halo, sustitución de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^2 representa -OH, usando un agente halogenante;

(r) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII,



XVII

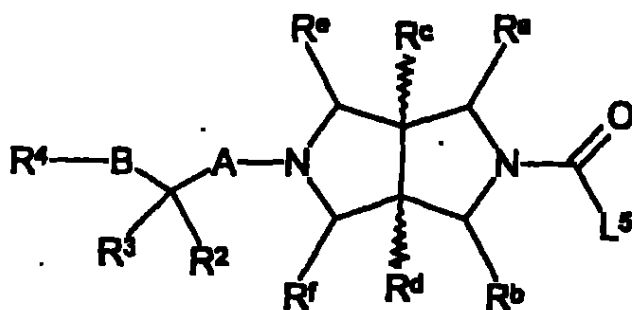
en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^a a R^f A y B son como se define en Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XVIII,



XVIII

en donde L^5 representa un grupo saliente y R^1 es como se define en Reivindicación 1;

(s) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa $-C(O)XR^7$ o $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, reacción de un compuesto de fórmula XIX,



XIX

en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^a a R^f , A y B son como se define en Reivindicación 1 y L^5 es como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XX,



en donde R^{26} representa $-\text{XR}^7$ o $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$ y R^{5d} , R^7 , R^8 y X son como se define en Reivindicación 1;

(t) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XVII, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXI,



en donde R^8 es como se define en Reivindicación 1;

(u) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa C_{1-12} alquilo, grupo alquilo que es sustituido en el carbono C-2 (relativo al nitrógeno bispidina) con OH o $\text{N}(\text{H})\text{R}^6$, y es opcionalmente sustituido en otra forma con uno o más sustituyentes adicionales como se especifica en Reivindicación 1 para R^1 , reacción de un compuesto correspondiente, de fórmula XVII, como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XXII,



en donde Y^a representa O o $\text{N}(\text{R}^6)$, R^{1a} representa C_{1-10} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se especifica en Reivindicación 1 para R^1 y R^6 es como se define en Reivindicación 1;

(v) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ y R^a y/o R^b representan C_{1-4} alquilo, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R^1 representa $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ y R^a y R^b representan H con uno o más equivalentes de un compuesto de fórmula XXIII,



en donde R^{27} representa C_{1-4} alquilo y L^2 es como se define más arriba, en la presencia de una base capaz de desprotonar el anillo 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en la posición α al nitrógeno que lleva el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$;

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

(w) para compuestos de fórmula I que son derivados 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano nitrógeno *N*-óxido, oxidación del correspondiente 3,7-diaza-bicyclo[3.3.0]octano nitrógeno de un compuesto correspondiente de fórmula I,

(x) para compuestos de fórmula I que son derivados de sal de amonio C₁₋₄ alquilo cuaternario, en la cual el grupo alquilo se une a un 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano nitrógeno, reacción en el 3,7-diazabicyclo[3.3.0] octano nitrógeno, de un compuesto correspondiente de fórmula I con un compuesto de fórmula XXIII, como se define más arriba;

(y) conversión de un sustituyente en R⁴ en otro usando técnicas bien conocidas por las personas expertas en el arte;

(z) conversión de un grupo R¹ en otro usando técnicas bien conocidas por las personas expertas en el arte.

(aa) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I como se define en Reivindicación 1.

39. Un compuesto de fórmula II, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido, a condición que cuando R^a a R^f representan todos H, entonces R¹ no representa:

- (i) C₁₋₁₂ alquilo opcionalmente sustituido por arilo o Het¹;
- (ii) -C(O)-(arilo opcionalmente sustituido); o
- (iii) *tert*-butiloxicarbonilo

40. Un compuesto de fórmula VI, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido.

473192

41. Un compuesto de fórmula IX, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido.

42. Un compuesto de fórmula XI, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido.

43. Un compuesto de fórmula XV, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido.

44. Un compuesto de fórmula XVII, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido, a condición que cuando B representa Z, entonces R² representa -E-O-(arilo opcionalmente sustituido).

45. Un compuesto de fórmula XIX, como se define en Reivindicación 38, o su derivado protegido.

TRATADO SOBRE LA OPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

12/93

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100228-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT / SE02/ 00152	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 29.01.2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 02.02.2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D 487/04, A61K 31/40, A61K 31/407, A61P 9/06		
Solicitante AstraZeneca AB et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 4 hojas, inclusive esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de _____ hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

I ☒ Base del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención

V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones en apoyo de esta comprobación

VI ☐ Ciertas documentos enumerados

VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 21.08.2002	Fecha de la preparación de este Informe 12.05.2003
Nombre y dirección postal de la oficina encargada del examen preliminar internacional IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 ESTOCOLMO Fax No. 08-667 72 88	Empleado Autorizado Carolina Gómez Lagelöf/Eö Teléfono No. 08-782 25 00

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/00152

1194
24/5

I. Base del Informe

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

- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ las reivindicaciones:
Páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ los dibujos:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ la parte del listado de secuencias de la descripción:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma siguiente _____ que es:

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la secuencia de nucleótidos o aminoácidos divulgados en la solicitud internacional (en caso dado), el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ radicado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha prestado la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.
- ☐ se ha prestado la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. ☐ Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas _____.
- ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
- ☐ de los dibujos, hojas/fig _____.

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención tal como se radicó según se indica a continuación en el Cuadro Suplementario (regla 70.2 (c)).**

** Hojas intercambiables, que se presentaron a la Oficina de Radicación con base en una solicitud según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentadas inicialmente" y no se le adjuntan porque no contienen ningún tipo de modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).*

*** Toda hoja intercambiable que incluya modificaciones de esta índole debe indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.*

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/00152

9/195

III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, Nos. 37

porque:

- ☒ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 37
se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional
(especificar):

Véase PCT Regla 67.1. (iv). : Métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como métodos diagnósticos.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar elementos particulares más adelante) o las reivindicaciones citadas Nos. _____ son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (especificar):

- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. _____
están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional par alas citadas reivindicaciones Nos. _____

2. No puede llevarse a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a que el listado de secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos no cumple la norma contemplada en Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no se ha suministrado o no cumple la norma.
☐ el formato de lectura en computador no se ha suministrado o no cumple la norma.

198
198

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT / SE02 / 00152

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN			
Novedad (N)	Reivindicaciones	1-36, 38-45	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones	1-36, 38-45	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-36, 38-45	SÍ
	Reivindicaciones		NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

Se encontraron los siguientes documentos:

D1: WO 01/04107 A1

D2: Obst y colaboradores. Síntesis de inhibidores de trombina novedosos, no peptídicos. Helv. Chim. Acta 2000, 83(5), 855-909

D3: WO 97/11945 A1

D4: DE 3930266

Documento D1 muestra butirolactonas sustituidas y su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por una hiperfunción o hipofunción del sistema glutamatérgico. En página 7 en el documento el compuesto 3,7-diazabicyclo [3.3.0]octano se muestra como un grupo R alternativo en Fórmula 1.

Documento D2 se refiere a la síntesis de inhibidores de trombina no peptídica. Compuestos 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano juegan un papel central en varias síntesis. Esquema 4-7.

Documento D3 divulga derivados 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano que son agonistas del receptor 5-HT1.

En documento D4 se muestra un compuesto similar (véase fórmula III, página 6). Los compuestos se usan en el tratamiento de enfermedades cardíacas isquémicas.

Los documentos muestran el estado general del arte.

De ese modo, se considera que las reivindicaciones 1-36, 38-45 cumplen los requerimientos de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5804
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

197
D
Y

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, legalizó la firma del documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J. GARBRAH**, Oficial de del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **AstraZeneca AB**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

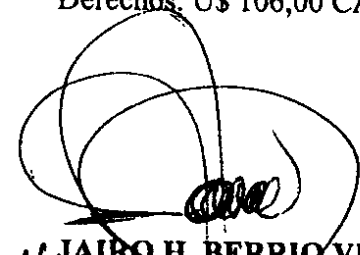
Que, **DAVID ERIC GILES**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

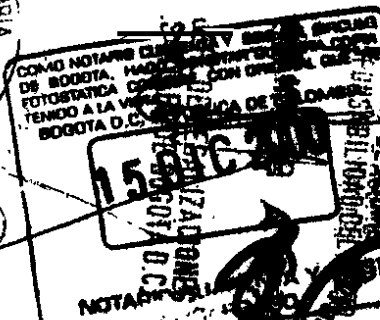
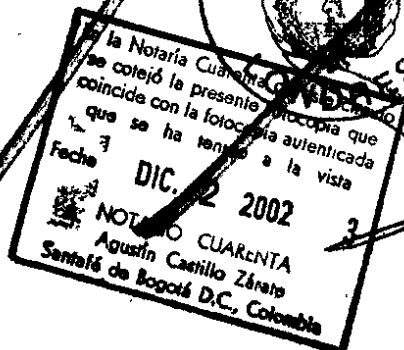
Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000).

Certificación No.11 /1722

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIR H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

HUGO NAVARRO ALVAREZ
INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Ministerio 1993



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
481834
Jairo Berrio

BRIGARD & CASTRO
SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) ASTRAZENECA AB

I (We) ASTRAZENECA AB

Domiciliado(s) en: S-151 85, Sodertalje,
SUECIA

Domiciled in: S-151 85, Sodertalje
SWEDEN

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante las autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to perform before said authorities the necessary steps to all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar, confirmar, en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer y la de sustituir en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) empowered with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de de 20

This 10 NOV 2001 day

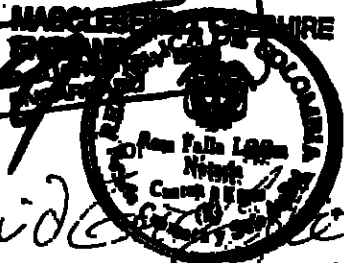
Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name
Title
DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

HUGO NAVARRO ALFAR
INTERPRETE OFICIAL



CERTIFICAD NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

De ASTRAZENECA AB

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 10 day of November of 2000
Personally appeared before me

DAVID ERIC GILES
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

DIRECTOR IP SERVICES

of ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of SWEDEN
under date of 3RD JANUARY 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que (es)(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que antecede, y que (es)(son) conocido(s) por mí y que (es)(son) quien(es) declara(n) que otorgan el presente poder para los fines y propósitos que en él se expresan.

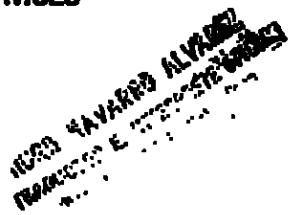
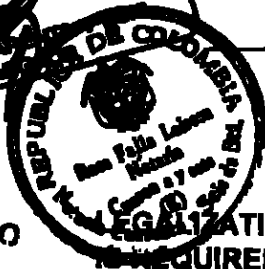
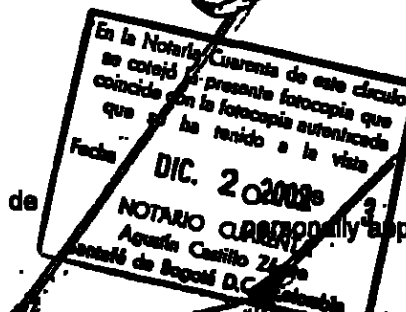
known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED



199

203
201

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D644894**

Date **14 November, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. Garbino**



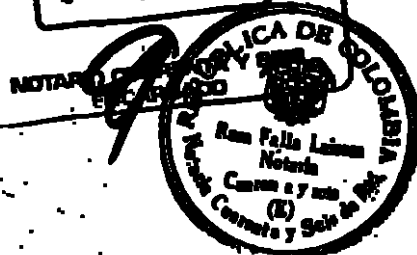
*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*

HUJO ALVARO ALVAREZ
IRADU: INTERPRETE OFICIAL
Esc. Adm. Min. 1985

En la Notaria Cuarenta de este distrito
se otorgó la presente fotocopia que
coincide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
D.C. 2 2002
NOTARIO CUARENTA
Agencia Castillo Zuleta
Ciudad de Bogotá D.C.

NOTARIO CUARENTA Y DOS DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOSTATICA COINCIDE CON ORIGINAL QUE ME
FUE ENVIADO A LA VISTA.
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

15 DIC 2000



202

TRADUCCION OFICIAL No. 432/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado ASTRAZENECA AB, una compañía domiciliada en S-151 85. Sodertälje, SUECIA al doctor RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del Inglés al español, las cuales para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++++

Firma ilegible (Firmado)

Notario Público

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D644894

Fecha...14 de Noviembre del año 2000....

Este documento porta

la firma/sello de J. B. Hodgson

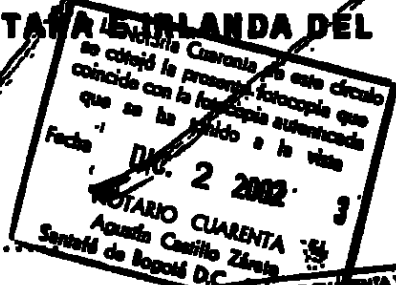
actuando en la capacidad de

Notario Público

.....
Firmado por: J. Garbrah

Firma ilegible (Firmado)

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Rev. 1978 Modificado 1985



Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.

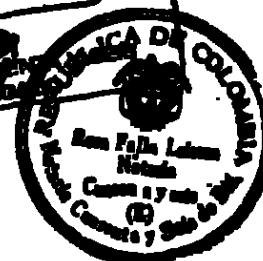
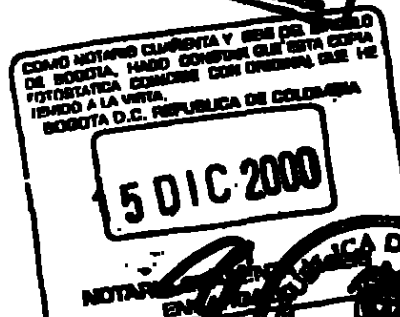
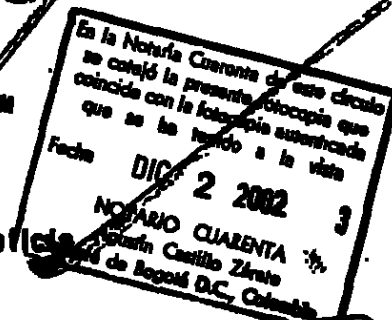
+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 16 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hasta por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Derechos por valor de \$100.00 Dólares)

+++++
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Ene. 1876 Minutilla 1885

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000.



302

Por el Secretario de Estado Principal de
su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero

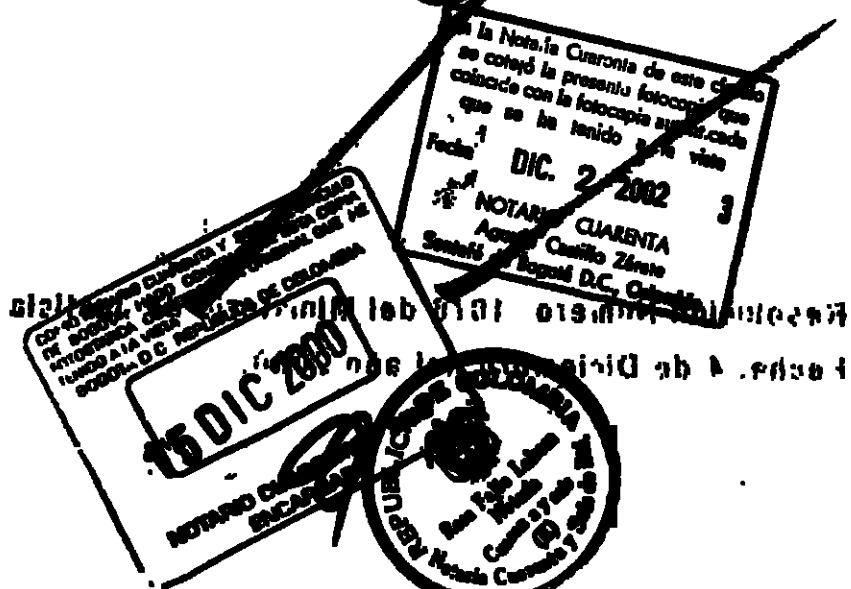
SELLA EN RELIEVE

HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.

+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11123 de
fecha 15 de Noviembre del año 2000; Autenticación hecha por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
491934 de fecha 23 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Dólares por valor de \$100.00 Dólares)

+++++
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS



AGENCIA DE BOGOTÁ D.C.
PREFIC LEGALIZACIONES
2000 DEC 15 2:34

BOGOTÁ D.C. 15 DEC 2000
LAS FUNCIONES JURISDICCIONALES
Son atribuidas al Jefe de la Oficina de Legalización
de la Embajada de Colombia en Londres

AGENCIA DE BOGOTÁ D.C.
PREFIC LEGALIZACIONES
2000 DEC 15 2:34

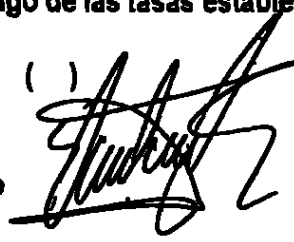
AGENCIA DE BOGOTÁ D.C.
PREFIC LEGALIZACIONES
2000 DEC 15 2:34

204
205

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 03065392 00000000 Folios: 204
Fecha (Nº): 2003-07-31 16:26:59
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Remisión: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

206
205

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N°
09528

ASUNTO:	Radicación N°	03-65392
	Solicitud internacional	PCT/SE2002/00152
	Fecha Inicio fase nacional	02/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 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 Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 31 OCT. 2003.