



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-90302

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

FORMULACIONES 3,7-DIAZABICICLO (3.3.1) COMO COMPUESTOS

ANTIARRITMICOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31 /5386 ; C07D 498/08

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE. SUECIA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AF

5/

PETITORIO

AS: 92.110

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 090302 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 63090302 90000000

Folios: 154

Fecha (AMB): 2002-10-09 17:38:35

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 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: Christina Hovdal, Anna Lundgren

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00726 Fecha 12-04-2002

Publicación Internacional No. WO 02/083689 A1 Fecha 24-10-2002

6 Título (54): FORMULACIONES 3,7-DIAZABICICLO [3.3.1] COMO COMPUESTOS
ANTIARRITMICOS

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/5386; C07D 498/08

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

SE

(32) Fecha

12-04-2001

(31) Número de Solicitud

0101329-1

9 Comprobante de pago No. 03-65418

Fecha 08-10-2003

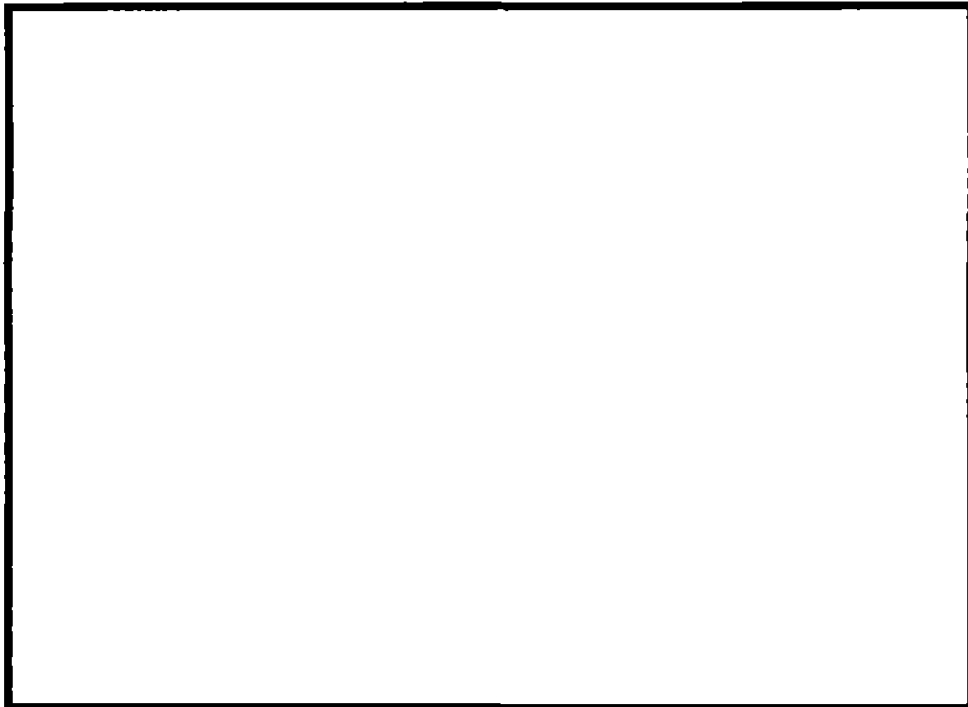
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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.
- ☐ Acta 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 Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicitud de concesión de la patente:

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

CC-470322 de Bogotá - TP-1003 del C.S.I.

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

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 03096302 00000000 Folios: 154
Fecha (AMD): 2003-10-09 17:38:35
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 63,418
FECHA : SEPTIEMBRE 11 DE 2003

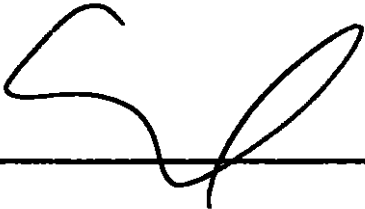
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14795071	11/09/2003	27,830,000.00

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

CANT. KENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30009-01-01 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. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083689 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 498/08,
A61K 31/5386, A61P 9/06

SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00726

(22) International Filing Date: 12 April 2002 (12.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101329-1 12 April 2001 (12.04.2001) SE

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOVDAL,
Christina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal,
S-431 83 Mölndal (SE). LUNDGREN, Anna [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

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

(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, GH, GI,
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,

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(1)) 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, 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, 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)

Published:

— with international search report

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 [3.3.1] FORMULATIONS AS ANTI-ARRHYTHMIC COMPOUNDS

(57) Abstract: There is provided immediate release pharmaceutical formulations comprising, as active ingredient, 4-((3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl)amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-[7-[3-(4-cyanophenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl-carbamate, *tert*-butyl 2-[7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl-carbamate or *tert*-butyl 2-[7-((2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl-carbamate, or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. There is further provided solid pharmaceutical compositions comprising an above-stated active ingredient, which compositions are suitable for the preparation of immediate release pharmaceutical formulations, and which compositions may be prepared for example by freeze-drying. The formulations and compositions are useful in the prophylaxis and/or treatment of cardiac arrhythmias.

5
A

3,7-diazabicyclo [3.3.1] formulations as anti-arrhythmic compounds

Field of the Invention

This invention relates to novel pharmaceutical formulations that provide for delivery of particular drugs, which drugs are useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

Background and Prior Art

It is often desirable to formulate pharmaceutically-active compounds for immediate release following oral and/or parenteral administration with a view to providing a sufficient concentration of drug in plasma within the time-frame required to give rise to a desired therapeutic response.

Immediate release may be particularly desirable in cases where, for example, a rapid therapeutic response is required (e.g. in the treatment of acute problems), or, in the case of parenteral administration, when peroral delivery to the gastrointestinal tract is incapable of providing sufficient systemic uptake within the required time-frame.

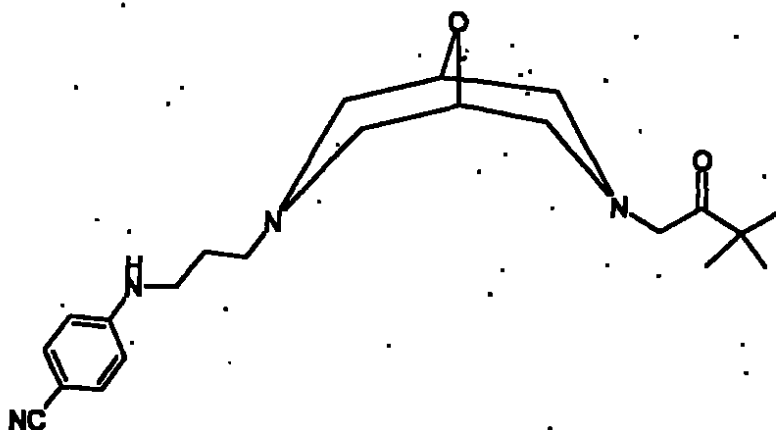
In the case of the treatment or prophylaxis of cardiac arrhythmias, immediate release formulations may be necessary to ensure that a sufficient amount of drug is provided in plasma within a relatively short period of time to enable, for example, rapid conversion of atrial fibrillation (AF) to sinus rhythm, or prevention of relapse into AF in vulnerable patients.

Immediate release formulations are also typically simpler to develop than modified release formulations, and may also provide more flexibility in relation to the variation of doses that are to be administered to patients.

- 5 International patent application WO 01/28992 discloses a number of oxabispidine compounds, including:

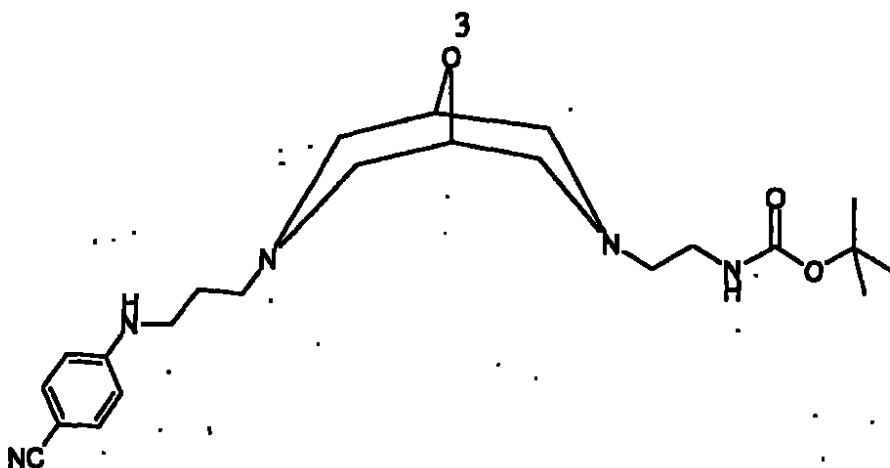
(a) 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile:

10



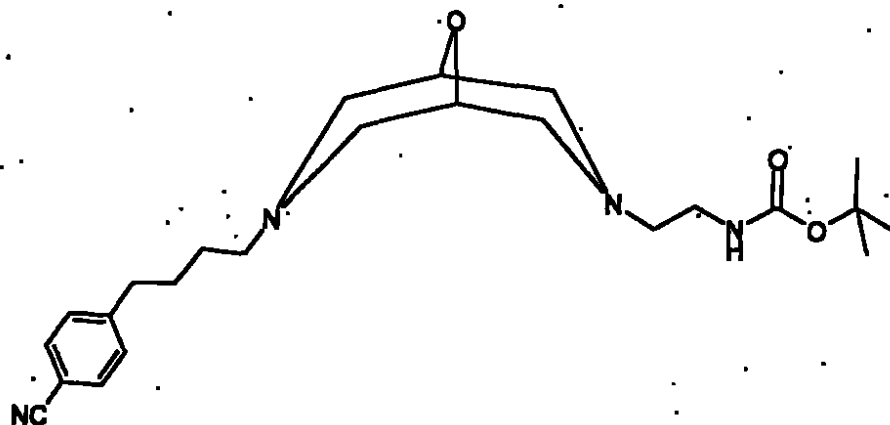
- which compound is referred to hereinafter as Compound A. Compound A is specifically disclosed in WO 01/28992, both in the form of the free base and
15 in the form of a benzenesulphonate salt;

(b) *tert*-butyl 2-[7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl]ethylcarbamate:



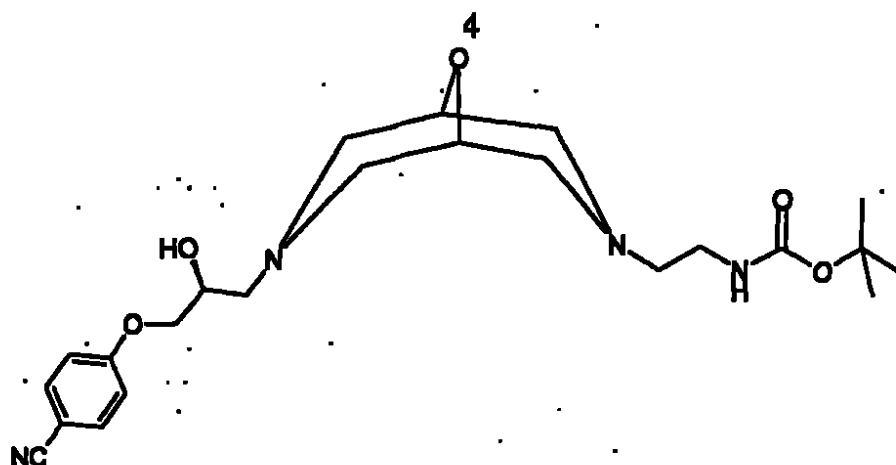
in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound B;

(c) *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound C; and

(d) *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound D.

5

The compounds of international patent application WO 01/28992 are indicated as being useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

Although general information is provided in WO 01/28992 in relation to
10 how the compounds disclosed therein may be formulated and thereafter administered to patients, no mention is made of immediate release pharmaceutical formulations including, specifically, Compound A, B, C or D, nor salts of any of these compounds.

15 We have found that it may be advantageous to provide Compound A, Compound B, Compound C and Compound D, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, in an immediate release dosage form.

We have further found that Compounds A, B, C and D, and salts thereof,
20 may be readily formulated as pharmaceutical formulations, as described hereinafter, which may be stable during storage and easy to administer, e.g. for oral and parenteral administration.

Disclosure of the Invention

According to a first aspect of the invention, there is provided an immediate-release pharmaceutical formulation comprising:

- 5 (a) as active ingredient, Compound A, Compound B, Compound C, or Compound D, or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds; and
- (b) a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier,
- which formulations are referred to hereinafter as "the formulations of the
- 10 invention".

The term "immediate release" pharmaceutical formulation will be well understood by the skilled person to include any formulation in which the onset and/or rate of release, and/or absorption, of drug, is neither appreciably, nor

15 intentionally, retarded by galenic manipulations. In the present case, immediate release may be provided for by way of an appropriate pharmaceutically-acceptable diluent or carrier, which diluent or carrier does not prolong, to an appreciable extent, the onset and/or rate of drug release/absorption. Thus, the term will be understood by those skilled in the

20 art to exclude formulations which are adapted to provide for "modified" or "controlled" release, including a "sustained", "prolonged", "extended" or "delayed" release of drug.

In this context, the term "release" may be understood to include provision

25 (or presentation) of drug from the formulation to the gastrointestinal tract, to body tissues and/or into systemic circulation.

Thus, formulations of the invention may release at least 70% (e.g. 80%) of active ingredient within 4 hours, such as within 3 hours, preferably 2 hours,

more preferably within 1.5 hours, and especially within an hour (such as within 30 minutes), of administration, whether this be oral or parenteral.

The formulations of the invention may be formulated in accordance with a variety of techniques known to those skilled in the art, for example as described by M. E. Aulton in *"Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"* (1988) (Churchill Livingstone), the relevant disclosures in which document are hereby incorporated by reference.

Formulations of the invention may be, or may be adapted in accordance with standard techniques to be, suitable for peroral administration, for example in the form of immediate release tablets or capsules, or as liquid dosage forms, comprising active ingredient, both of which formulation types are well known to the skilled person and may be prepared in accordance with techniques known in the art (see below).

Suitable diluents/carriers (which may also be termed "fillers") for use in peroral formulations of the invention, for example those in the form of immediate release tablets, include monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate (including dibasic calcium phosphate dihydrate and dibasic calcium phosphate anhydrate), tribasic calcium phosphate, lactose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, starch (maize, potato, rice), glucose, calcium lactate, calcium carbonate and the like. Preferred diluents/carriers include dibasic calcium phosphate and microcrystalline cellulose.

Formulations of the invention in the form of for example immediate release tablets may further comprise one or more additional excipients known to those skilled in the art for use in such formulations, to improve the physical

7

- and/or chemical properties of the final composition, and/or to facilitate the process of manufacture. Such excipients are conventional in the formulation of immediate release formulations for peroral drug delivery, and include one or more of the following: one or more of the following lubricants:
- 5 magnesium stearate, stearic acid, calcium stearate, stearyl alcohol or, preferably, sodium stearyl fumarate and the like; glidants, such as talc or a colloidal silica; one or more of the following binders: polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol (PEG), a polyethylene oxide, a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) of a low molecular weight,
- 10 a methylcellulose (MC) of a low molecular weight, a hydroxypropylcellulose (HPC) of a low molecular weight, a hydroxyethylcellulose (HEC) of a low molecular weight, starch (maize, potato, rice), a sodium carboxymethyl cellulose of a low molecular weight and the like (preferably polyvinylpyrrolidone or a HPMC of a low
- 15 molecular weight); one or more of the following pH controlling agents: organic acids (e.g. citric acid and the like) or alkali metal (e.g. sodium) salts thereof, oxides of magnesium, as well as alkali, and alkaline earth, metal (e.g. sodium, calcium, potassium and the like) sulphates, metabisulphates, propionates and sorbates; one more of the following disintegrants: sodium
- 20 starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, starch (maize, potato, rice), alginates and the like; as well as further excipients, including colourants, flavourings, tonicity-modifying agents, coating agents, preservatives, etc.
- 25 Combinations of the above-stated further excipients may be employed. Further, it will be appreciated by the skilled person that some of the above mentioned further excipients, which may be present in a final immediate release oral (e.g. tablet) formulation of the invention, may have more than one of the above-stated functions.

Alternatively, formulations of the invention may be, or may preferably be adapted in accordance with standard techniques to be, suitable for parenteral administration. The term "parenteral" will be understood by those skilled in the art to include any mode of administration that does not comprise peroral administration to the gastrointestinal tract. The term may thus be understood to include administration subcutaneously, intravenously, intraarterially, transdermally, intranasally, intrabuccally, intracutaneously, intramuscularly, intralipomateously, intraperitoneally, rectally, sublingually, topically, by inhalation, or by any other parenteral route.

Suitable formulations of the invention that are to be administered parenterally include those in which Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or pharmaceutically-acceptable salts of Compounds A, B, C and D, are presented together with an aqueous carrier, such as water.

Formulations of the invention comprising aqueous carriers may further comprise one or more additional excipients known to those skilled in the art for use in aqueous parenteral formulations, such as antimicrobial preservatives; tonicity modifiers (such as sodium chloride, mannitol, glucose and the like); pH adjusting agents (such as common inorganic acids and bases, including hydrochloric acid, sodium hydroxide and the like); pH controlling agents (i.e. buffers, such as tartaric acid, acetic acid, citric acid and the like); surfactants (e.g. SolutolTM); cosolvents, which may serve to further solubilise active ingredient (such as ethanol, polyethylene glycols, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and the like); and/or antioxidants.

The amount of further excipients that may be employed in the peroral and parenteral formulations of the invention depends upon many factors,

including the nature and amount of active ingredient that is included, and the amount of diluent/carrier (aqueous solvent or otherwise) that is included, but may be in line with those amounts that are typically employed in immediate release pharmaceutical formulations that are known in the art, and/or may be
5 determined routinely by the skilled person.

Formulations of the invention that may be, for example, suitable for parenteral administration, may be provided in the form of suspensions of active ingredient in association with an aqueous solvent or, more preferably, and
10 especially when the formulation is to be administered parenterally (particularly intravenously), aqueous solutions (i.e. solutions of active compound including water as a solvent). In this context, the term "aqueous solution" may be understood to include formulations in which at least 99% of active ingredient is in solution at above 5°C and atmospheric pressure, and the
15 term "suspension" should be construed accordingly (i.e. more than 1% of active ingredient is not in solution under such conditions).

Formulations of the invention that may be mentioned include those in which, when the formulation comprises Compound A, Compound A, *para*-toluenesulphonic acid salt, Compound A, benzenesulphonic acid salt, and an
20 aqueous carrier, which formulation comprises either no additional excipients as hereinbefore defined, or ethanol as the sole additional excipient, then the formulation is in the form of a suspension of active ingredient in the carrier as hereinbefore defined.

25

Formulations of the invention that may be mentioned include those in which, when the formulation comprises Compound A, or Compound A, benzenesulphonic acid salt, an aqueous carrier, and ethanol as sole additional

excipient, then the ethanol content is no more than 10% (w/w) of the content of the carrier.

Formulations of the invention that may be mentioned include those in which,
5 when the formulation comprises Compound A, benzenesulphonic acid salt and an aqueous carrier, then the water content of that carrier is at least 90% (w/w).

When active ingredient is provided in the form of a salt, preferred salts are
10 acid addition salts. Suitable inorganic acids that may be employed in the preparation of such salts include hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid and phosphoric acid. Suitable organic acids that may be employed include lower alkyl sulphonic acids (such as benzenesulphonic acid, a hydroxybenzenesulphonic acid, a toluenesulphonic acid, a
15 naphthalenesulphonic acid, a naphthalenedisulphonic acid, a mesitylenesulphonic acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid and 2-hydroxyethane sulphonic acid), carboxylic acids (such as aspartic acid, maleic acid, succinic acid, malonic acid, acetic acid, fumaric acid, benzoic acid, terephthalic acid, hippuric acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, pantoic
20 acid and hydroxybenzoic acid), hydroxy acids (such as salicylic acid, glycolic acid, malic acid, ascorbic acid, citric acid, gluconic acid, lactic acid and tartaric acid) and amino acids (such as L-lysine, or L-lysine hydrochloride, such as monohydrochloride). Mono as well as polyvalent acids may be used.

25

Preferred acid addition salts of Compound A may be formed from 1-hydroxy-2-naphthoic acid, benzoic acid, a hydroxybenzenesulphonic (e.g. *para*-hydroxybenzenesulphonic) acid, benzenesulphonic acid, a toluenesulphonic (e.g. *para*-toluenesulphonic) acid, a naphthalenesulphonic (e.g. 1,5-

10
11

11

naphthalenesulphonic) acid, a naphthalenedisulphonic (e.g. a 1,5-naphthalenedisulphonic) acid and a mesitylenesulphonic (e.g. 2-mesitylenesulphonic) acid, as well as from methanesulphonic acid, tartaric acid, succinic acid, citric acid, acetic acid, hippuric acid, and hydrohalic acids, such as hydrochloric acid and hydrobromic acid.

Preferred acid addition salts of Compound C may be formed from toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, tartaric acid, succinic acid, citric acid, acetic acid, hippuric acid, and hydrohalic acids, such as hydrochloric acid and hydrobromic acid.

Preferred acid addition salts of Compound D may be formed from L-lysine monohydrochloride, pamoic acid and terephthalic acid, as well as from methanesulphonic acid, tartaric acid, succinic acid, citric acid, acetic acid, hippuric acid, and hydrohalic acids, such as hydrochloric acid and hydrobromic acid.

Thus, the skilled person will appreciate that some of the pH controlling agents (buffers) and pH adjusting agents mentioned hereinbefore may also be employed to provide salts of Compounds A, B, C and D.

Preferred formulations of the invention include those in which active ingredient is water soluble.

By "water soluble", we include that the solubility of active ingredient in aqueous solutions, for example water, with or without the presence of any of the additional excipients mentioned hereinbefore, as measured by standard techniques, is at least 1 mg/mL, preferably at least 2 mg/mL, more preferably at least 5 mg/mL and especially at least 10 mg/mL.

Thus, pharmaceutically-acceptable salts of Compounds A, B, C and D which may be particularly mentioned include those of inorganic and organic acids, which acids may form water-soluble salts when added to Compounds A, B, 5 C or D. It will be appreciated by the skilled person that water solubility of salts that may be formed between acids and Compound A, Compound B, Compound C and Compound D may depend upon the physical and chemical properties of the acid, including *inter alia* the water solubility (of the acid itself), lipophilicity of the counter-ion and the acid's dissociation constant.

10

Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, and pharmaceutically-acceptable salts of Compounds A, B, C and D, may be made by way of routine techniques in organic chemistry, by analogy with techniques described in WO 01/28992 and/or as described hereinafter.

15

Formulations of the invention, such as parenteral formulations, comprising salts may be prepared by addition of diluent/carrier to the appropriate pre-prepared salt. Salts may be prepared by way of a process which involves the addition of an appropriate acid to the appropriate base (Compound A, 20 Compound B, Compound C or Compound D). Acid and base may be reacted together in this way for example by providing either of the acid or the base in the form of a solution in an appropriate solvent, or by adding acid directly to base (which base is optionally in solution), followed by isolation of the salt or (if appropriate) addition of an appropriate solvent to 25 provide a solution, or suspension, of salt (if and as required). In the formation of acid addition salts, suitable solvent systems may be heterogeneous or homogeneous and may thus comprise one or more organic solvents, such as alkyl acetates (e.g. linear or branched C₁₋₆ alkyl acetates, such as ethyl acetate, *iso*-propyl acetate and butyl acetate), lower (e.g. linear

or branched C₁₋₆) alkyl alcohols (e.g. C₁₋₄ alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, *iso*-propanol and butanol), chlorinated solvents (e.g. dichloromethane), ethers (such as diethyl ether), lower aliphatic alkanes (e.g. pentane, heptane) and/or, preferably, aqueous solvents, such as water.

- 5 Mixtures of any of the above-mentioned solvents may be used.

There is further provided a process for the preparation of a formulation of the invention, which process comprises bringing Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or a pharmaceutically-acceptable salt of any
10 of these compounds, into association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. The term "bringing into association with" includes, for example, adding one ingredient to the other, optionally with manual and/or mechanical mixing.

- 15 Formulations of the invention that are in the form of immediate release tablets may be prepared by bringing active ingredient into association with diluent/carrier using standard techniques, and using standard equipment, known to the skilled person, including wet or dry granulation, direct compression/compaction, drying, milling, mixing, tableting and coating, as
20 well as combinations of these processes, for example as described hereinafter.

For parenteral formulations of the invention, it is preferred that the formulations of the invention comprising active ingredient in the form of
25 free base are prepared by adding free base (Compound A, B, C or D) to an appropriate diluent/carrier (e.g. solvent system comprising water). It is preferred that such formulations of the invention comprising active ingredient in the form of an acid addition salt are prepared by addition of acid (either directly or in association with a diluent/carrier, such as in the

form of a solution (such as an aqueous solution) of appropriate acid) to base (Compound A, Compound B, Compound C or Compound D), which base may, for example be provided in association with a diluent/carrier, such as in the form of a solution (such as an aqueous solution), followed by addition
5 of further diluent/carrier/solvent, if and as appropriate.

The skilled person will appreciate that appropriate additional excipients may be added at a suitable stage in the preparation of the formulation of the invention (i.e. before, during or after the process of bringing active
10 ingredient into association with diluent/carrier). For example, for parenteral formulations of the invention in the form of aqueous solutions, the pH of the mixture of Compound A, B, C or D or salt thereof and diluent/carrier may be controlled by addition of an appropriate buffer and/or adjusted by way of a pH adjusting agent, for example as described hereinafter.

15

Preferably, the formulations of the invention comprise Compound D or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or Compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly preferred formulations of the invention include Compound D in the form of a
20 methanesulphonate salt, tartrate salt, citrate salt, acetate salt, or in the form of the free base.

Formulations of the invention (particularly those suitable for eventual parenteral administration) in the form of a suspension, or particularly a
25 solution, such as an aqueous solution, may be provided in "ready-to-use" form, by which we include in a form that is suitable for administration directly to a patient, with the aid of a suitable dosing means, without further preparative or formulative work being necessary.

However, such formulations (i.e. those in the form of a suspension or solution, particularly an aqueous solution) may also be provided in the form of a "concentrate" of active ingredient and diluent/carrier. Formulations in this form, hereinafter referred to as "concentrated formulations of the invention" or "concentrates", may thus be employed in the preparation of a corresponding formulation of the invention suitable for e.g. parenteral administration by addition of further diluent/carrier (and, if appropriate, further excipients), prior to administration to a patient. For example, aqueous concentrates, particularly for use in parenteral formulations, may be prepared ready for reconstitution and/or dilution (e.g. by addition of water, physiological saline, glucose solution or any other suitable solution) prior to administration.

Concentrated formulations of the invention may be prepared directly by bringing diluent or carrier (and, if appropriate, additional excipients) into association with the active ingredient as described hereinbefore. Concentrates may also be prepared by preparation of a formulation of the invention in the form of e.g. an aqueous solution, as hereinbefore described, which may include additional excipients, followed by removal of pharmaceutically-acceptable diluent or carrier (e.g. solvent, such as aqueous solvent). Solvents may be removed by way of a variety of techniques known to those skilled in the art, for example evaporation (under reduced pressure or otherwise). Thus, formulations of the invention (e.g. parenteral formulations) in ready-to-use form may also be provided by addition of diluent or carrier (and, if appropriate, further excipients) to a concentrated formulation of the invention.

The amount of diluent/carrier in an oral (e.g. immediate release tablet) formulation of the invention depends upon many factors, such as the nature

and amount of the active ingredient that is employed and the nature, and amounts, of any other constituents (e.g. further excipients) that are present in the formulation, but is typically up to 40% (w/w), preferably up to 30%, more preferably up to 20%, and particularly up to 10% (w/w) of the final composition. The amount of additional excipients in such an oral formulation of the invention also depends upon factors, such as the nature and amount of the active ingredient that is employed, as well as the nature, and amounts, of any other constituents (e.g. diluents/carriers and/or other further excipients) that are present in the formulation, but, for lubricants and glidants is typically up to 5% (w/w), and for binders and disintegrants is typically up to 10% (w/w) of the final composition.

The amount of diluent/carrier in a "ready-to-use" parenteral formulation of the invention as defined above depends upon many factors, such as the nature and amount of the active ingredient that is employed and the nature, and amounts, of any other constituents (e.g. further excipients) that are present in the formulation, but is typically at least 50% (w/w) of the final composition. In concentrated formulations of the invention, the amount of diluent/carrier is typically at least 10% (w/w) of the concentrate. (It is to be noted, however, that although these lower limits for diluent/carrier content are typical, they may not always be applicable, for example in cases where the solubility of active ingredient in the relevant diluent/carrier is particularly high.)

Compositions including active ingredient may also be provided in solid form suitable for use in the preparation of a formulation of the invention (e.g. a solution, such as an aqueous solution, for example for parenteral administration) *ex tempore*.

Such compositions may be in the form of a solid comprising active ingredient, optionally in the presence of one or more further excipients as hereinbefore defined and, optionally, up to 10% (w/w) of diluent and/or carrier as hereinbefore defined, which compositions are hereinafter referred to as "the solid compositions of the invention".

Solid compositions of the invention may be made by removal of diluent/carrier (e.g. solvent) from a formulation of the invention, or a concentrated formulation of the invention, which may for example be in the form of a solution, such as an aqueous solution.

There is thus provided a process for the formation of a solid composition suitable for use in the preparation of a formulation of the invention (e.g. a solution, such as an aqueous solution) *ex tempore*, which process comprises removal of diluent/carrier (e.g. solvent) from a formulation of the invention, or a concentrated formulation of the invention.

Solvent may be removed by way of a variety of techniques known to those skilled in the art, for example evaporation (under reduced pressure or otherwise), freeze-drying, or any solvent removal (drying) process that removes solvent (such as water) while maintaining the integrity of the active ingredient. Freeze-drying is preferred.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a freeze-dried (lyophilised) solid composition of the invention.

In the preparation of solid compositions of the invention, the skilled person will appreciate that appropriate additional excipients may be added at a suitable stage prior to removal of diluent/carrier. For example, in the case

of aqueous solutions, pH may be controlled and/or adjusted as hereinbefore described. Furthermore, an appropriate additional excipient may be added with a view to aiding the formation of a solid composition of the invention during the process of diluent/carrier removal (e.g. mannitol, sucrose,
5 glucose, mannose or trehalose).

It is preferred that solid compositions of the invention comprising Compounds A, B, C or D each in the form of the free base, or Compound A, benzenesulphonic acid salt are provided in a form in which either one or
10 more further excipients, or up to 10% (w/w) diluent/carrier, are also included in the composition.

Solid compositions of Compounds A, B, C or D, or salts thereof, thus include those in which the solvent (e.g. water) content, other than solvents
15 of crystallisation is no more than 10%, such as less than 2% unbound solvent, such as water.

Formulations of the invention may be sterilised, for example by sterile filtration or autoclavation, and/or filled into primary packages, such as vials,
20 cartridges and pre-filled syringes. Such processing steps may also take place prior to drying to form a solid composition of the invention.

Before administration, the dried solid composition may be reconstituted and/or diluted in, for instance, water, physiological saline, glucose solution
25 or any other suitable solution.

The formulations of the invention are useful in the delivery of Compound A, Compound B, Compound C and Compound D, and pharmaceutically-acceptable salts of any of these compounds, to patients. As Compounds A, B,

14

C and D, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, are useful in both the prophylaxis and the treatment of cardiac arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias (such as atrial fibrillation (e.g. atrial flutter)), the formulations of the invention are also expected to be useful in the treatment of
5 such disorders.

The formulations (and indeed the concentrated formulations and solid compositions) of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of cardiac diseases, or in indications related to cardiac diseases, in
10 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. Such formulations/concentrated formulations/solid compositions are also useful in such treatment where, for example, a rapid therapeutic response is required (e.g. in the treatment of
15 acute problems), or, in the case of parenteral administration, when peroral delivery to the gastrointestinal tract is incapable of providing sufficient systemic uptake within the required time-frame.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of
20 treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a formulation of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

For the avoidance of doubt, by "treatment" we include the therapeutic
25 treatment, as well as the prophylaxis, of a condition.

Formulations of the invention have the advantage that they may provide an immediate release of Compound A, Compound B, Compound C, Compound

D or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds, which compound/salts are effective against cardiac arrhythmias.

Formulations of the invention may also have the advantage that they may be prepared using established pharmaceutical processing methods and employ materials that are approved for use in foods or pharmaceuticals or of like regulatory status.

Suitable amounts of active ingredient in formulations (oral or parenteral), concentrated formulations, and solid compositions, of the invention depend upon many factors, such as the nature of that ingredient (free base/salt etc), the dose that is required in an oral formulation or in a final "ready to use" parenteral formulation that is, or is to be, prepared, and the nature, and amounts, of other constituents of the formulation. However, typical daily doses of Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, are in the range 10 to 2000 mg, e.g. 30 to 1200 mg of free base (i.e., in the case of a salt, excluding any weight resulting from the presence of a counter ion), irrespective of the number of individual doses that are administered during the course of that day. (The skilled person will appreciate that in the case of immediate release parenteral formulations, such as those of the invention, administration may be continuous (e.g. by way of infusion).) Preferred daily doses are in the range 50 to 1000 mg.

25 Examples

The invention is illustrated by way of the following Examples.

5
1/6Preparation APreparation of Compound A and Benzenesulphonate Salt Thereof(i) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitrile

5 Alternative 1 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 room temperature, and was then extracted with diethyl ether. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and
10 concentrated *in vacuo* to yield 17 g (97%) of the sub-title compound as an oil that crystallised upon standing.

Alternative 2 4-Fluorobenzonitrile (24.6 g, 0.203 mol, Aldrich 99%) was added to 3-amino-1-propanol (122.0 g, 1.625 mol, 8 equiv., Aldrich 99%) and the mixture heated to 80°C for 5 hours, under nitrogen. The solution
15 was allowed to cool to 22°C and water (300 mL) was added. The cloudy solution was extracted twice with methylene chloride (300 mL and 200 mL) and the combined methylene chloride extracts were washed with water (300 mL; GC analysis of organic layer gave ~1.0 area% aminopropanol remaining).

20 Alternative 3 To 4-fluorobenzonitrile (30.29 g, 247.7 mmol, 1.0 eq), was added 3-amino-1-propanol (150 mL, 148.8 g, 1981.5 mmol, 8.0 eq). The mixture was stirred under nitrogen at room temperature (27°C) until all of the solid had dissolved. The solution was heated (oil bath) to 77°C and kept at this temperature for 7 hours, before being stirred at ambient temperature
25 overnight (14 hours). Water (365 mL) was added, and the resultant cloudy solution was extracted with dichloromethane (365 mL, then 245 mL). The combined organic layers were washed with water (365 mL). The DCM solution of the product was dried by distillation: solvent (200 mL) was

removed and replaced with fresh DCM (200 mL). More solvent (250 mL) was removed to bring the total solvent volume to 365 mL.

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

- 5 Alternative I A cooled (0°C) solution of 4-[(3-hydroxypropyl)-amino]benzonitrile (from step (i) (Alternative 1) above; 17 g, 96.5 mmol) in dry MeCN (195 mL) was treated with 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
10 (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 was purified by crystallisation from *iso*-propanol to yield 24.6 g (77%) of the title compound.
- Alternative II The solution of the crude 4-[(3-hydroxypropyl)amino]-
15 benzonitrile (from step (i) (Alternative 2) above) was concentrated to a volume of 300 mL by distillation and a further 200 mL methylene chloride added and re-distilled to 300 mL (solution water by Karl-Fischer 0.07%). Triethylamine (20.55 g, 0.203 mol), followed by 4-(*N,N*-dimethyl-amino)pyridine (248 mg, 2.0 mmol) was added and the solution was cooled
20 to 0°C. A solution of tosyl chloride (38.70 g, 0.203 mol) in methylene chloride (150 mL) added over *ca.* 30 minutes with cooling and good agitation, allowing the temperature to rise to 5°C. The reaction was stirred for 23 hours in the range 3 to 5°C under nitrogen. (After 5 hours, triethylamine hydrochloride precipitation occurred. TLC showed very little
25 if any further conversion of residual cyano alcohol at 20-23 hours.) Water (300 mL) was added and the layers vigorously agitated for 15 min. The organic solution was concentrated by distillation at 35 to 40°C to a volume of *ca.* 60 to 70 mL. *Iso*-Propanol (100 mL) was added over 5 minutes. (At this stage, some granular precipitation of product occurred prior to addition

16
~~X~~

23

of *iso*-propanol. Crystallization occurred rapidly upon addition of *iso*-propanol.) Distillation was continued using vacuum to remove the last of the methylene chloride. (A further ~30 mL was removed and the distillate was checked by GC for the absence of methylene chloride.) The crystal
5 slurry was cooled to 0 to 5°C over ca. 1 hour with slow agitation and held for one hour at 0-5°C. The crystals were filtered on a medium sinter and the compacted damp filter cake carefully washed with cold (0°C) *iso*-propanol (80 mL). The filter cake was dried under vacuum and a stream of nitrogen overnight. Yield : 52.6 g, 78.4 mole% ; HPLC : 99.64 area%.

10

Microanalysis : found (theory) : %C :61.60 (61.67); %H :5.41 (5.49); %N : 8.44 (8.47); %S : 9.71(9.70).

(iii) *N,N*-Bis(2-oxiranylmethyl)benzenesulphonamide

15 Water (2.5 L, 10 vol.) followed by epichlorohydrin (500 mL, 4 eq.) were added to benzenesulphonamide (250 g, 1 eq.). The reactants were heated to 40°C. Aqueous sodium hydroxide (130 g in 275 mL of water) was added such that the temperature of the reaction remained between 40°C and 43°C. This took approximately 2 hours. (The rate of sodium hydroxide addition
20 needs to be slower at the start of the addition than at the end in order to keep within the temperature range stated.) After the addition of sodium hydroxide was complete, the reaction was stirred at 40°C for 2 hours, then at ambient temperature overnight. The excess epichlorohydrin was removed as a water azeotrope by vacuum distillation (ca. 40 mbar, internal temp
25 30°C), until no more epichlorohydrin distilled. Dichloromethane (1L) was added and the mixture stirred rapidly for 15 minutes. The phases were allowed to separate (this took 10 minutes although totally clear phases are obtained after standing overnight). The phases were separated and the dichloromethane solution used in the subsequent step below.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, t, *J* 4.4), 3.10-3.22 (4H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

5 (iv) 5-Benzyl-3,7-dihydroxy-1-phenylsulphonyl-1,5-diazacyclooctane

IMS (2.5 L, 10 vol) was added to the dichloromethane solution from step (iii) above. The solution was distilled until the internal temperature reached 70°C. Approximately 1250 mL of solvent was collected. More IMS (2.5 L, 10 vol) was added followed by benzylamine (120 mL, 0.7 eq.) in one
10 portion (no exotherm seen), and the reaction was heated at reflux for 6 hours (no change from 2 hour sampling point). More benzylamine was added (15 mL) and the solution was heated for a further 2 hours. The IMS was distilled off (ca. 3.25 L) and toluene was added (2.5 L). More solvent was distilled (ca. 2.4 L) and then further toluene added (1 L). The head
15 temperature was now 110°C. A further 250 mL of solvent was collected at 110°C. Theoretically, this left the product in ca. 2.4 L of toluene at 110°C. This solution was used in the next step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.80 (4H, m, ArH), 7.63-7.51 (6H, m, ArH), 7.30-7.21 (10H, ArH), 3.89-3.80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3.73 (2H, s, CH₂Ph(a)), 3.70 (2H, s, CH₂Ph(b)), 3.59 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.54
20 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.40 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.23 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.09-2.97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2.83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2.71 (2H, dd, CHHNBn(a))

(Data taken from purified material comprising a 1:1 mixture of *trans*- (a),
25 and *cis*-diol (b))

(v) 3-Benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The toluene solution from the previous step (iv) above was cooled to 50°C. Anhydrous methanesulphonic acid (0.2 L) was added. This caused a

1817

25

temperature rise from 50°C to 64°C. After 10 minutes, methanesulphonic acid was added (1 L) and the reaction heated to 110°C for 5 hours. Toluene was then distilled from the reaction; 1.23 L was collected. (Note that the internal temperature should not be allowed higher than 110°C at any stage otherwise the yield will be decreased.) The reaction was then cooled to 50°C and a vacuum applied to remove the rest of the toluene. Heating to 110°C and 650 mbar allowed a further 0.53 L to be removed. (If the toluene can be removed at a lower temperature and pressure then that is beneficial.) The reaction was then left to cool to 30°C and deionised water (250 mL) was added. This caused the temperature to rise from 30°C to 45°C. More water (2.15 L) was added over a total time of 30 minutes such that the temperature was less than 54°C. The solution was cooled to 30°C and then dichloromethane (2 L) was added. With external cooling and rapid stirring, the reaction mixture was basified by adding aqueous sodium hydroxide (10 M, 2 L) at a rate that kept the internal temperature below 38°C. This took 80 minutes. The stirring was stopped and the phases separated in 3 minutes. The layers were partitioned. IMS (2 L) was added to the dichloromethane solution and distillation started. Solvent (2.44 L) was collected until the head temperature reached 70°C. Theoretically, this left the product in 1.56 L of IMS. The solution was then allowed to cool to ambient temperature overnight with slow stirring. The solid product that precipitated was filtered and washed with IMS (0.5 L) to give a fawn-coloured product that, on drying at 50°C, in vacuum, gave 50.8 g (8.9% over 3 steps). 20.0 g of this product was dissolved in acetonitrile (100 mL) at reflux to give a pale yellow solution. After cooling to ambient temperature, the crystals that formed were collected by filtration and washed with acetonitrile (100 mL). The product was dried *in vacuo* at 40°C for 1 hour to give 17.5 g (87%) of sub-title compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.23 (10H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.46 (2H, s), 2.91 (2H, d), 2.85 (2H, dd), 2.56 (2H, dd)

(vi) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl

- 5 Concentrated hydrobromic acid (1.2 L, 3 rel. vol.) was added to solid 3-benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (400 g, see step (v) above) and the mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere. The solid dissolved in the acid at 95°C. After heating the reaction for 8 hours, HPLC analysis showed that the reaction was complete.
- 10 The contents were cooled to room temperature. Toluene (1.2 L, 3 rel. vol.) was added and the mixture stirred vigorously for 15 minutes. Stirring was stopped and the phases were partitioned. The toluene phase was discarded along with a small amount of interfacial material. The acidic phase was returned to the original reaction vessel and
- 15 sodium hydroxide (10 M, 1.4 L, 3.5 rel. vol.) was added in one portion. The internal temperature rose from 30°C to 80°C. The pH was checked to ensure it was >14. Toluene (1.6 L, 4 rel. vol.) was added and the temperature fell from 80°C to 60°C. After vigorous stirring for 30 minutes, the phases were partitioned. The aqueous layer was discarded along with a
- 20 small amount of interfacial material. The toluene phase was returned to the original reaction vessel, and 2-propanol (4 L, 10 rel. vol.) was added. The temperature was adjusted to between 40°C and 45°C. Concentrated hydrochloric acid (200 mL) was added over 45 minutes such that the temperature remained at between 40°C and 45°C. A white precipitate
- 25 formed. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 7°C. The product was collected by filtration, washed with 2-propanol (0.8 L, 2 rel vol.), dried by suction and then further dried in a vacuum oven at 40°C. Yield = 297 g (91%).

27

^1H NMR (CD_3OD + 4 drops D_2O): δ 2.70 (br d, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.47 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H).

API MS: m/z = 219 [$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$.

5 (vii) 3,3-Dimethyl-1-[9-oxa-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-butanone

Water (500 mL, 5 vol.) followed by 1-chloropinacolone (45.8 mL, 1 eq.) were added to sodium bicarbonate (114.2 g, 4 eq.). A solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl (100.0 g; see step (vi) above) in water (300 mL, 3 vol.) was added slowly, so that the evolution of carbon dioxide was controlled (20 mins.). The reaction mixture was heated at 65 to 70°C for 4 hours. After cooling to ambient temperature, dichloromethane (400 mL, 4 vol.) was added and, after stirring for 15 minutes, the phases were separated. The aqueous phase was washed with dichloromethane (400 mL, 4 vol.) and the organic extracts combined. The solution was distilled and solvent collected (550 mL). Ethanol (1 L) was added and the distillation continued. Further solvent was collected (600 mL). Ethanol (1 L) was added and the distillation continued. Further solvent was collected (500 mL) (the head temperature was now 77°C). This solution (theoretically containing 1150 mL of ethanol) was used directly in the next step.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (9H, s), 2.01-2.59 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 7.26 (2H, d, J 7.6), 7.33 (1H, dd, J 7.6, 7.6), 7.47 (2H, d, J 7.6).

25

(viii) 3,3-Dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanone

Palladium on charcoal (44 g, 0.4 wt. eq. of 61% wet catalyst, Johnson Matthey Type 440L) was added to the ethanol solution from the previous step (vii) above. The mixture was hydrogenated at 4 bar. The reaction was

considered complete after 5 hours. The catalyst was removed by filtration and washed with ethanol (200 mL). The combined ethanol filtrates were/may be used in step (ix) below. Solution assay gave 61.8 g of title product in ethanol (theoretically 1.35 L; measured 1.65 L). A portion of the
5 product was isolated and purified. Analysis was performed on the purified product.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.17 (9H, s), 2.69 (2H, dt, *J* 11.4, 2.4), 2.93 (2H, d, *J* 10.8), 3.02 (2H, d, *J* 13.8), 3.26 (2H, s), 3.32 (2H, dt, *J* 14.1), 3.61 (2H, br s).

10

This reaction may also be performed using a lower weight ratio of catalyst to benzylated starting material. This may be achieved in several different ways, for example by using different catalysts (such as Pd/C with a metal loading different from that in the Type 440L catalyst employed above, or
15 Rh/C) and/or by improving the mass transfer properties of the reaction mixture (the skilled person will appreciate that improved mass transfer may be obtained, for example, by performing the hydrogenation on a scale larger than that described in the above reaction). Using such techniques, the weight ratio of catalyst to starting material may be reduced below 4:10 (e.g.
20 between 4:10 and 1:20.).

(ix) Compound A, benzenesulphonic acid salt monohydrate

Method 1

25 Potassium carbonate (56.6 g, 1.5 equiv) and 3-(4-cyanoanilino)propyl-4-methylbenzenesulphonate (see step (ii) above, 90.3 g, 1 equiv) were added to an ethanol solution of 3,3-dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanone (see step (viii) above; 61.8 g from assay in 1.65 L). The reaction was heated at 80°C for 4 hours. An assay showed some reactant

2819

29
remained (8.3 g), so more 3-(4-cyanoanilino)propyl-4-methylbenzenesulphonate (12.2 g) was added, and the resultant was heated at 80°C for 4 hours. Solvent (1.35 L) was distilled, then *iso*-propyl acetate (2.5 L) added. Solvent (2.51 L) was removed. *iso*-Propyl acetate (2.5 L) was added. Solvent (0.725 L) was removed. The internal temperature was now at 88°C. Solvent (0.825 L) was removed, leaving the product as an *iso*-propyl acetate solution (theoretically in 2.04 L). After cooling to 34°C, water (0.5 L) was added. There was a black suspension, possibly of Pd, in the mixture. The pH of the aqueous phase was 11. Sodium hydroxide (1 M, 0.31 L) was added, so that the temperature was less than 25°C, and the mixture was stirred vigorously for 5 minutes. The pH of the aqueous phase was 12. The phases were separated and the aqueous phase discarded. More water (0.5 L) was added, and the phases were separated. The aqueous phase was discarded. The remaining ester solution was filtered to remove suspended particles, and the filtrate was then made up to exactly 2 L. The solution was then split into 2 x 1 L portions.

(In order to avoid producing sub-title product comprising a high palladium content, the following treatment may be performed: Deloxan® resin (12.5 g, 25 wt%) was added to the solution of the free base (1 L), and the mixture heated at reflux with vigorous stirring for 5 hours. The solution was then cooled to room temperature, and was stirred for 2 days. The resin was removed by filtration.)

25 An assay was performed to calculate the required amount of benzenesulphonic acid, to make the benzenesulphonate salt.

A solution of benzenesulphonic acid (20.04 g, 1 eq., assuming acid was pure monohydrate) in isopropyl acetate (200 mL) was added over 5 minutes

(better to add slower if possible) with vigorous stirring to the solution of the free base (1 L) and a pale yellow precipitate formed. The temperature rose from 18°C to 22°C. After 10 minutes, the mixture was cooled to 10°C and the product collected by filtration. The product was washed with *iso*-propyl acetate (250 mL), sucked dry on the filter then dried under vacuum at 40°C for 2 days to give 59.0 g (61% from 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2HCl).

(The crude benzenesulphonate salt was alternatively prepared by the addition of a 70% (w/w) aqueous solution of benzenesulphonic acid to an ethanolic solution of the free base.)

The crude sub-title product is isolated as a monohydrate.

Ethanol (500 mL) and water (250 mL) were added to crude sub-title compound (50.0 g). The solution was heated to 75°C. Material was all dissolved at 55°C. The solution was held at 75°C for 5 minutes, then cooled to 5°C over 1 hour. Precipitation started at 18°C. The cold solution was filtered and the filtrate washed with ethanol:water (2:1; 150 mL), sucked dry on the filter, and then dried *in vacuo* at 40°C to give pure sub-title product (41.2 g, 82%).

(This recrystallisation may be carried out with greater volumes of solvent if necessary to fit the reaction vessels e.g.

EtOH : water 2:1, 45 vol. (gave 62% recovery)
EtOH : water 6:1, 35 vol. (gave 70% recovery).)

The sub-title product was isolated as the monohydrate following the recrystallisation (as determined by single crystal X-ray diffraction).

20
25Method 2(a) 3-(4-Cyanoanilino)propyl benzenesulfonate

To the solution of 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrile (from step (i))

5 Alternative 3 above, assumed 43.65 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (360 mL total solution volume) was added, sequentially, triethylamine (52 mL, 37.60 g, 371.55 mmol, 1.5 eq) and trimethylamine hydrochloride (11.89 g, 123.85 mmol, 0.5 eq) in one portion. The yellow solution was cooled to -20°C (using an acetone/dry ice bath or a cold plate),

10 and treated with a solution of benzenesulfonyl chloride (32 mL, 43.74 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (220 mL, 5 vols with respect to the cyanoalcohol) via a pressure equalising dropping funnel. The solution was added portionwise such that the internal temperature did not exceed -14°C. The addition took 25 minutes to complete. The mixture was then stirred for

15 35 minutes at between -15 and -10°C. Water (365 mL) was added and the temperature rose to 10°C. The mixture was cooled back to 0°C and stirred vigorously for 15 minutes. The organic layer (volume 570 mL) was collected and distilled at atmospheric pressure to remove DCM (450 mL, pot temperature 40-42°C, still-head temperature 38-39°C). Ethanol (250

20 mL) was added, and the solution was allowed to cool to below 30°C before turning on the vacuum. More solvent was removed (40 mL was collected, pressure 5.2 kPa (52 mbar), pot and still-head temperatures were 21-23°C), and the product gradually came out of solution. The distillation was stopped at this point, and more ethanol (50 mL) was added. The mixture was

25 warmed (hot water bath at 50°C) to 40°C to dissolve all the solid, and water (90 mL) was added slowly via a dropping funnel. The solution was stirred slowly at room temperature (20°C) overnight (15 hours), by which time some product had crystallised out. The mixture was cooled to -5°C (ice/methanol bath) and stirred at this temperature for 20 minutes before

collecting the pale yellow solid by filtration. The solid was washed with an ethanol/water mixture (42 mL EtOH, 8 mL H₂O), and suction dried for 30 minutes before drying to constant weight in the vacuum oven (40°C, 72 hours). The mass of crude product obtained was 47.42 g (149.9 mmole, 60%). Ethanol (160 mL, 8 vols) was added to the crude product (20.00 g, 63.22 mmol, 1.0 eq). The mixture was stirred under nitrogen and warmed to 40°C using a hot water bath. On reaching this temperature, all of the solid had dissolved to give a clear, yellow solution. Water (60 mL, 3 vols) was added dropwise over a period of 10 minutes, whilst the internal temperature was maintained in the range 38–41°C. The water bath was removed, and the solution was allowed to cool to 25°C over 40 minutes, by which time crystallisation had begun. The mixture was cooled to -5°C over 10 minutes, then held at this temperature for a further 10 minutes. The pale yellow solid was collected by filtration, suction dried for 10 minutes, then dried to constant weight in a vacuum oven (40°C, 15 hours). The mass of sub-title compound obtained was 18.51 g (58.51 mmol, 93% (from the crude product)).

(b) Compound A, benzenesulphonic acid salt monohydrate

To an ethanol solution (total volume 770 mL, approx. 20 vols with respect to the amine) of 3,3-dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanone (assumed 34.97 g (verified by assay), 154.5 mmol, 1.0 eq; see step (viii) above) was added 3-(4-cyanoamino)propyl benzenesulfonate (49.05 g, 154.52 mmol, 1.0 eq; see step (a) above) in one portion. The resultant mixture was heated at 74°C for 6 hours, then stirred at room temperature (20°C) for 65 hours (over the weekend; the skilled person will appreciate that the reaction will also succeed without this prolonged stirring at room temperature). Ethanol (370 mL) was removed, and water (200 mL) was added (this gave a 2:1 EtOH:H₂O mixture, total volume 600 mL). Upon

adding the water, the pot temperature fell from 80°C to 61°C. The solution was re-heated to 70°C, then allowed to cool naturally to ambient temperature overnight (19 hours), whilst stirring slowly. A solid was observed at this stage. The mixture was cooled to 0°C and then stirred at
5 this temperature for 15 minutes before collecting the off-white solid by filtration. The solid was washed with a cold 2:1 mixture of ethanol:water (150 mL), suction dried for 1.25 hours, then oven-dried (40°C, 20 hours). The mass of crude product obtained was 57.91 g (103.3 mmol, 60%).

- 10 The crude product was found to be 98.47% pure (as determined by HPLC analysis), and was recrystallised (using the procedure detailed below) to give the sub-title compound in a purity of 99.75% (84% recovery).

Recrystallisation procedure:

- 15 Ethanol (562 mL) and water (281 mL) were added to the crude product obtained above (56.2 g). The solution was heated to 75°C. All material dissolved at 55°C. The solution was held at 75°C for 5 minutes, before
being cooled to 5°C over 1.5 hours. Precipitation started at 35°C. The cold solution was filtered and the collected precipitate was washed with ethanol :
20 water (2:1, 168 mL). The solid material was sucked dry on the filter, before being dried *in vacuo* at 40°C to give product (47.1 g, 84%).

(x) Compound A (free base)

25 Method I

Crude benzenesulphonate salt (50.0 g, 1.0 equiv, from step (ix) above; Method 1) was added to aqueous sodium hydroxide (1M, 500 mL) washing in with dichloromethane (1.0 L, 20 vol). The combined mixture was stirred for 15 minutes. The layers were then separated and a small amount of

interfacial material was left with the upper aqueous layer. Ethanol (500 mL, 10 vol) was added to the dichloromethane solution and then solvent was removed by distillation (1.25 L). The still head temperature was now at 78°C. The solution was allowed to cool to below reflux and ethanol (250 mL, 5 vol.) was added. Solvent was removed (250 mL). This warm solution was diluted with ethanol to 890 mL, 17.8 vol. (25 vol. assuming 100% conversion to free base). After heating to reflux the solution was cooled slowly. At 5°C a seed of title compound was added. Crystallisation began and the mixture was stirred at 5°C for 30 minutes. The product was collected by filtration and washed with ethanol (2 x 50 mL, 2 x 1 vol.). The product was then dried in a vacuum oven at 40°C for 60 hours to give an off-white powder (26.3 g; 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.82 (2H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.47 (2H, m), 4.11-4.07 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.36-3.33 (4H, m), 3.26 (2H, t), 3.12 (2H, d), 2.90 (2H, d), 2.28-2.21 (2H, m), 1.06 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 24.07, 26.38, 41.52, 43.52, 56.17, 56.47, 63.17, 68.46, 96.61, 111.64, 121.03, 133.43.

MS (ES): m/z = 385.1 (M+H)⁺

20 Method II

A mixture of 4-[[3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino]-benzonitrile (see Preparation B(I)(vi) below; 5.73 g, 0.02 mol), K₂CO₃ (11.05 g, 0.08 mol) in MeCN (300 mL) was treated with 1-chloropinacolone (4.44 g, 0.032 mol). The mixture was stirred at 50°C overnight before DCM was added and the mixture filtered. The filter cake was then washed with a mixture of DCM and MeCN before the solvent was evaporated from the filtrate. The resulting residue was purified by chromatography on silica, eluting with a gradient of ethyl acetate : methanol : ammoniacal methanol (95:5:0 to 95:0:5), to give the title compound (5.8 g, 73.9%).

22

Preparation B(I)Preparation of Compound B (Method I)5 (i) tert-Butyl 2-bromoethylcarbamate

Sodium bicarbonate (6.15 g, 0.073 mol) and di-*t*-butyl dicarbonate (11.18 g, 0.051 mol) were dissolved in a mixture of H₂O (50 mL) and dichloromethane (150 mL), then cooled to 0°C. 2-Bromoethylamine hydrobromide (10.0 g, 0.049 mol) was added slowly as a solid, and the
10 reaction was stirred overnight at 25°C. The dichloromethane layer was separated, washed with H₂O (200 mL) and washed with a solution of potassium hydrogensulphate (150 mL, pH = 3.5). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude oil was chromatographed on silica gel, eluting with dichloromethane to afford 7.87
15 g (72%) of the sub-title compound as a clear, colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (bs, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

API-MS: (M+1-C₅H₈O₂) 126 m/z

20 (ii) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl

This is an alternative preparation to that described in Preparation A(vi) above. A 3L, three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. Aqueous hydrobromic acid (48%, 0.76 L, 4.51 mol) was added to solid 3-benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-
25 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (190 g, 0.53 mol, see Preparation A(v) above) and the mixture was heated to reflux under nitrogen. The solid dissolved at 90°C. After heating the mixture for 12 hours, GC analysis showed that the reaction was complete. The contents were cooled to room temperature. Toluene (0.6L) was added and the mixture was stirred for a

few minutes. The phases were separated. The aqueous phase was returned to the original reaction vessel and aqueous sodium hydroxide (10M, 0.85 L, 8.5 mol) was added in one portion. The internal temperature rose to 80°C and the mixture was strongly basic. Toluene (0.8 L) was added when the internal temperature dropped to 55°C. After stirring vigorously for 30 minutes, the toluene phase was separated and returned to the original reaction vessel. 2-Propanol (1.9 L) was added and the internal temperature was adjusted to between 40°C and 50°C. Concentrated hydrochloric acid was added (until acidic) at such a rate to maintain the temperature between 40°C and 50°C. A white precipitate formed. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 7°C. The white powder was collected by filtration, washed with 2-propanol (0.4 L), dried by pulling air through the sample for ten minutes, and then further dried in a vacuum oven at 40°C. Yield: 130 g (84%).

15

(iii) tert-Butyl 7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate hydrochloride

A 5L, three-necked flask was equipped with an overhead stirrer, a thermometer and a nitrogen bubbler. Water (1.4 L), dichloromethane (1.4 L), sodium bicarbonate (150 g, 1.79 mol) and 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl (130 g, 0.447 mol, from step (ii) above) were all charged in order. The mixture was stirred rapidly for ten minutes and then di-tert-butyl dicarbonate (0.113 L, 0.491 mol) was added slowly. The mixture was stirred rapidly for three hours at room temperature. The organic layer was separated, dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford 160 g of an off-white solid. The off-white solid was charged into a 3L, three-necked flask equipped with an overhead stirrer, a thermometer and an addition funnel. Ethyl acetate (0.6 L) was charged and the clear solution was cooled to -10°C. A solution of HCl in dioxane (4 M)

23

37

was added dropwise until the pH was less than 4. The hydrochloride salt precipitated and the mixture was stirred for an additional hour. The product was collected by filtration, washed with ethyl acetate (0.1 L), and dried overnight in a vacuum oven. The white crystalline product weighed 146 g (92% yield).

(iv) tert-Butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate hydrochloride

Hydrochloride salt from step (iii) above (146 g, 0.411 mol) and 20% Pd(OH)₂-C (7.5 g) were charged to a Parr hydrogenator bottle. Methanol (0.5 L) was added and the bottle was shaken vigorously under an atmosphere of hydrogen at 3.5 bar. The reaction was monitored by GC analysis and was found to be complete after one hour. The catalyst was filtered and the filtrate was concentrated to afford an off-white crystalline product. The crude product was dissolved in hot acetonitrile (1.2 L), and then filtered while hot. The filtrate was diluted with ethyl acetate (1.2 L). The clear solution was allowed to stand overnight at room temperature. The first crop of crystals was collected and dried under vacuum to afford 52 g of sub-title compound as a white solid. The filtrate was concentrated to near dryness, then dissolved in hot acetonitrile (0.4 L), and diluted with ethyl acetate (0.4 L). A second crop of crystals (38 g) was obtained after cooling the solution to 10°C. Both crops were found to be comparable by GC analysis and ¹H NMR analyses. Combined yield: 90 g (83%).

(v) tert-Butyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate

The hydrochloride salt of tert-butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (see step (iv) above; 1.1 g, 4.15 mmol) was mixed with MeCN (46 mL), water (2.5 mL) and K₂CO₃ (3.5 g, 25 mmol). The mixture was

stirred for 4 h before CHCl_3 was added and the mixture was filtered through Celite®. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give 0.933 g of the free base. This was then mixed with 3-(4-cyanoamino)propyl 4-methylbenzenesulphonate (see Preparation A(ii) above; 2.1 g, 6.2 mmol) and K_2CO_3 (0.86 g, 6.2 mmol) in MeCN (18 mL). The resulting mixture was stirred overnight at 60°C before being concentrated *in vacuo*. The residue was treated with DCM (250 mL) and 1 M NaOH (50 mL). The layers were separated and the DCM layer washed twice with aqueous NaHCO_3 , before being dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient of toluene : ethyl acetate : triethylamine (2:1:0 to 1000:1000:1), to give 1.47 g (91%) of the sub-title compound.

(vi) 4-[[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino]benzonitrile

The sub-title compound was obtained in 96% yield using an analogous procedure to those described in Preparations C(v) and D(iii) below, using *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanoamino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (from step (v) above).

(vii) Compound B

To a solution of *tert*-butyl 2-bromoethylcarbamate (4.21 g, 0.019 mol; see step (i) above) in DMF (65 mL) was added 4-[[3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino]benzonitrile (see step (vi) above, 4.48 g, 0.016 mol) and triethylamine (3.27 mL, 0.024 mol). The mixture was stirred overnight at 35°C and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (80 mL) and washed with saturated sodium chloride. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1 x 150 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and

concentrated *in vacuo*. The crude red-brown oil was chromatographed (x2) on silica gel eluting with chloroform:methanol:conc. NH₄OH (9:1:0.02) to afford 3.75 g (56%) of the title compound.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.64-6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.94 (bs, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 3.01 (bs, 4H), 2.47-2.59 (m, 8H), 1.90 (bs, 2H), 1.39 (s, 9H)

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 158.5, 134.7, 121.9, 113.2, 97.7, 80.3, 69.2, 58.8, 58.1, 57.5, 57.3, 41.9, 38.3, 28.9, 26.2.

API-MS: (M+1) = 430 m/z

10

Preparation B(II)

Preparation of Compound B (Method II)

(i) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid
15 tert-butyl ester

Alternative 1

(a) 2-(tert-Butyloxycarbonylamino)ethyl tosylate

20 A solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (28.40 g, 148 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added dropwise over 30 minutes at 0°C to a mixture of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (20 g, 120 mmol), triethylamine (18.80 g, 186 mmol) and trimethylammonium chloride (1.18 g, 12.4 mmol) in dichloromethane (120 mL). The mixture was stirred
25 at 0°C for 1 hour then filtered, washing with dichloromethane (100 mL). The filtrate was washed with 10% citric acid (3 x 100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried with magnesium sulfate and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give an oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (40 mL) and then *iso*-hexane

(160 mL) was added slowly. The resultant slurry was stirred at room temperature for 17 hours and then filtered. The collected solid was washed with *iso*-hexane (240 mL) to yield the sub-title compound as a colourless powder (25 g, 64%).

5 m.p. 64-66°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 2.45 (3H, s), 3.38 (2H, q), 4.07 (2H, t), 4.83 (1H, bs) 7.34 (2H, d), 7.87 (2H, d).

MS : m/z = 216 (MH⁺(316)-Boc).

10 (b) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester

A solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see Preparation A(vi) above; 10 g, 34 mmol) in water (25 mL) was added slowly to a solution of sodium bicarbonate (10 g, 119 mmol) in water 10 mL). More water (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A solution of 2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl tosylate (see step (a) above; 11.92 g, 37 mmol) in toluene (40 mL) was added. This mixture was then heated at 65-70°C for 7 hours before stirring at room temperature overnight. The reaction was reheated to 50°C and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with toluene (40 mL) at 50°C. The combined organic layers were washed with saturated sodium bicarbonate (25 mL). The solvents were evaporated under reduced pressure to yield a mixture of oil and solid (13 g, >100%). Ethyl acetate (50 mL) and citric acid (10%, 25 mL) were added to a portion of the oily solid (5 g, 138 mmol). The aqueous layer was separated and the organic layer washed again with citric acid (10%, 20 mL). The aqueous layers were combined and treated with solid sodium bicarbonate until neutral. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL), dried over magnesium sulfate and filtered. The

filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure to give the subtitle compound as a colourless semi-solid, which solidified fully when stored in the refrigerator (4.68 g, 93%).

m.p. 58-60°C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.38-2.57 (4H, m), 2.6-2.68 (2H, m) 2.75-2.85 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.26 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.17 (1H, bs) 7.2-7.4 (5H, m).

MS: $m/z = 362$ (MH^+).

10 Alternative 2

(a) 3-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]propionamide

Triethylamine (3.60 g, 35.7 mmol) was added slowly to a solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see
15 Preparation A(vi) above; 5 g, 17 mmol) in ethanol (50 mL). Acrylamide (1.34 g, 18 mmol) was added to this mixture, which was then heated at reflux for 7 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. Water (50 mL) and sodium hydroxide (1 M, 150 mL) were added to the residue and the mixture extracted with ethyl acetate
20 (2 x 200 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless solid. This was recrystallised from ethyl acetate (50 mL) to give the subtitle compound (3.80 g, 76%).

m.p. 157-159°C.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.39 (2H, t), 2.42-2.61 (6H, m), 2.82-2.95 (4H, m), 3.39 (2H, s), 3.91 (2H, bs), 5.07 (1H, bs), 7.18-7.21 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 9.5 (1H, bs).

MS: $m/z = 290$ (MH^+).

(b) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid
tert-butyl ester

N-Bromosuccinimide (6.0 g, 33 mmol) was added in portions over 1 minute to a solution of 3-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl-propionamide (see step (a) above; 5 g, 12 mmol) in potassium *tert*-butoxide
5 in *tert*-butanol (1 M, 81 mL) and *tert*-butanol (20 mL). The mixture was then heated at 60-65°C for 30 minutes. The reaction was allowed to come to room temperature and then water (100 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic extracts
10 were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered (washing the filter cake with ethyl acetate (50 mL)) and then the filtrate concentrated under reduced pressure to give the sub-title compound as a brown oil (6.5 g, >100%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.4-2.58 (4H, m), 2.58-2.7 (2H, m) 2.75-2.91 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.28 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.19 (1H, bs) 7.2-7.42 (5H, m).

MS: *m/z* = 316 (MH⁺).

Alternative 3

20

(a) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

All volumes and equivalents are measured with respect to the amount of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see Preparation A(vi) above) used. Toluene (420 mL, 7 vols) and aqueous
25 sodium hydroxide solution (2M, 420 mL, 7 vols, 4.0 eq) were added to 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (60.07 g, 206.03 mmole, 1.0 eq., see Preparation A(vi) above). The mixture was stirred under nitrogen, heated to 60°C and held at this temperature for 30 minutes by which time two clear layers had formed. The lower, aqueous

layer was removed, and the toluene solution of sub-title compound (free base) was azeodried at atmospheric pressure (total volume of solvent removed = 430 mL; total volume of toluene added = 430 mL), then concentrated to a volume of 240 mL (4 vols). Karl Fischer analysis at this stage showed 0.06% water in the solution. The dried solution of sub-title compound (theoretically 44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq) was used as such in a subsequent step.

(b) 2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate

Triethylamine (65 mL, 465.3 mmole, 1.5 eq) was added in one portion to a solution of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (50.11 g, 310.2 mmole, 1.0 eq.) in dichloromethane (250 mL, 5 vols). The solution was cooled to -10°C and trimethylamine hydrochloride (14.84 g, 155.1 mmole, 0.5 eq.) was added in one portion. The resultant mixture was cooled further to -15°C, stirred for 5 minutes, then treated with a solution of mesitylenesulfonyl chloride (74.74 g, 341.2 mmole, 1.1 eq) in dichloromethane (250 mL, 5 vols), over 28 minutes such that the internal temperature remained below -10°C. Once the addition was complete a precipitate had formed and the mixture was stirred at -10°C for a further 30 minutes. Water (400 mL, 8 vols) was added and all of the precipitate dissolved. The mixture was stirred rapidly for 5 minutes, and then the two layers were separated. A solvent swap from dichloromethane to *iso*-propanol was carried out by distillation at reduced pressure. Solvent was removed (450 mL) and replaced with *iso*-propanol (450 mL) (initial pressure was 450 mbar, b.p. 24°C; final pressure was 110 mbar, b.p. 36°C). At the end of the distillation, solvent (150 mL) was removed to bring the volume down to 350 mL (7 vols with respect to the amount of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate used). The solution was cooled to 25°C, then water (175 mL) was added slowly with stirring, causing the solution

gradually to turn cloudy. No solid had precipitated at this stage. More water (125 mL) was added, and a solid precipitate started to form after about 75 mL had been added. The internal temperature rose from 25°C to 31°C. The mixture was stirred slowly and cooled to 7°C. The solid was collected
5 by filtration, washed with *iso*-propanol:water (1:1, 150 mL) and dried *in vacuo* at 40°C for 21 hours to give the sub-title compound as a white crystalline solid (92.54 g, 87%).

m.p. 73.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s) 3.40
10 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s)

(c) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid
tert-butyl ester, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

A warm (28°C) solution of 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-
15 trimethylbenzenesulfonate (70.93 g, 206.03 mmole, 1.0 eq, see step (b) above) in toluene (240 mL, 4 vols) was added to a solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq.) in toluene (240 mL, 4 vols) (see step (a) above). The resultant solution was stirred rapidly under nitrogen, with heating at 68°C for 8 hours. The
20 reaction was left to stir at ambient temperature for 84 hours. A thick, white solid precipitate had formed in a pale yellow solution. The mixture was cooled to +9°C, and sub-title compound was collected by filtration. The reaction vessel was washed with toluene (100 mL) and added to the filter. The filter cake was washed with toluene (150 mL). The white solid product
25 was suction dried for 15 minutes, then dried to constant weight *in vacuo* at 40°C for 23 hours. The yield of sub-title compound obtained was 79.61 g, 141.7 mmole, 69%. The combined filtrate and washings (670 mL) were washed with aqueous sodium hydroxide solution (2M, 200 mL, 3.3 vols).

27
28

The mixture was heated to 60°C, and held at this temperature for 20 minutes with rapid stirring. The two layers were then separated. The toluene solution was concentrated to 200 mL by vacuum distillation (bp 50-54°C at 650-700 mbar, bp 46°C at 120 mbar at the end). As the distillation
5 progressed, the solution became cloudy due to the formation of sub-title compound. It was assumed that 20% of the original amount of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane remained in the filtrate, and so extra 2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (14.20 g, 41.21 mmole, 0.2 eq) was added in one portion (charged as a solid rather
10 than as a solution in toluene). The cloudy solution was heated at 67°C for 8 hours with rapid stirring, and then left to stir at ambient temperature for 11 hours. The mixture was cooled to +8°C, and sub-title compound was collected by filtration. The reaction vessel was washed with more toluene (2 x 30 mL), and added to the filter. The white solid product was suction
15 dried for 15 minutes, then dried to constant weight *in vacuo* at 40°C for 7 hours. The yield of sub-title compound was 23.25 g, 41.39 mmole, 20%. The combined yield of sub-title compound (a white solid) was 102.86 g, 183.11 mmole, 89%.

m.p. 190-190.5°C

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74 (2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m)

(ii) [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester
25

Method 1: Sodium bicarbonate (0.058 g, 0.069 mmol) and 5% Pd/C (0.250 g, Johnson Matthey Type 440 paste) were added to a solution of [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl

ester (see step (i), Alternative 1 above; 1 g, 2.77 mmol) in ethanol (10 mL). The mixture was then hydrogenated at 500 kPa (5 bar) for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Celite® and then washed with ethanol (20 mL). The solution was concentrated under reduced pressure to give an oil. This was dissolved in dichloromethane (20 mL) and washed with sodium hydroxide (1 M, 10 mL). The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the sub-title compound as a yellow solid (0.67 g, 87%).

10 m.p. 91-93°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.58-2.65 (2H, m) 2.95-3.06 (4H, m), 3.2-3.38 (4H, m), 3.64 (2H, bs), 4.65 (1H, bs).

MS: m/z = 272 (MH⁺).

15 Method 2: [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt (320 g, 1.0 mol eq, 1.0 rel vol/wt, see step (i), Alternative 3 above), toluene (640 mL, 2.0 vol) and aqueous sodium hydroxide (1M, 1.6 L, 5.0 vol) were stirred together for 15 minutes and the layers were then separated. The organic layer, containing [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester, was diluted with ethanol (690 mL, 2.16 vol) and water (130 mL, 0.4 vol). Citric acid (32.83g, 0.3 mol eq) and 5% Pd/C (20.8 g, 0.065 wt eq of 61% water wet catalyst, Johnson Matthey type 440L) were added. The combined mixture was then hydrogenated 25 under 4 bar of hydrogen pressure for 24 hours. The reaction was monitored by TLC, using a silica plate with mobile phase X:DCM (1:1 v/v; X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material

28
2/4

47

and the appearance of the sub-title compound. The reaction mixture was filtered through kieselguhr and was washed with ethanol (590 mL, 1.84 vol). The resulting solution of sub-title compound (assumed 154.85 g, 100%) was used directly in a subsequent reaction.

5

Method 3: [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt (50 g, 1.0 mol eq., 1.0 rel vol/wt, see step (i), Alternative 3 above), toluene (100 mL, 2.0 vol) and aqueous sodium hydroxide (1M, 100 L, 2.0 vol) were stirred together for 20 minutes, then at 30°C for 10 minutes, and the layers were then separated. The organic layer, containing [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester, was diluted with ethanol (100 mL, 2.0 vol). To this was added a solution of citric acid (5.14 g, 0.3 mol eq) in water (5 mL, 0.1 vol), followed by 5% Pd/C (1.50 g, 15 0.03 wt eq of 61% water wet catalyst, Johnson Matthey type 440L). The combined mixture was then hydrogenated under 4 bar of hydrogen pressure for 24 hours. The reaction was monitored by TLC, using a silica plate with mobile phase X:DCM 1:1 v/v, (X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material and the appearance of the sub-title compound. The reaction mixture was basified with aqueous sodium hydroxide (10M, 8 mL, 0.9 mol eq), then filtered through kieselguhr. The filter-cake was washed with ethanol (100 mL, 2.0 vol). The resulting solution of sub-title compound (assumed 24.15 g, 100%) was used directly 25 in a subsequent reaction.

(iii) Compound BMethod I

3-(4-Cyanoanilino)propyl-4-methylbenzenesulfonate (see Preparation A(ii) above; 0.30 g, 0.92 mmol) and potassium carbonate (0.2 g, 1.38 mmol) were added to a solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (see step (ii), Method 1 above; 0.250 g, 0.92 mmol) in ethanol (5 mL). The reaction mixture was heated to 70°C for 10 hours before concentrating the mixture under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate (20 mL) and sodium hydroxide (1 M, 10 mL). The aqueous phase was re-extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic phases were concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (0.290 g). The solid was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and this solution washed with a solution of citric acid (0.250 g) in water (10 mL). The aqueous phase was separated, basified with sodium hydroxide (1 M, 10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). All organic phases were combined, dried over magnesium sulfate and then filtered (washing filtered solids with ethyl acetate (10 mL)). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (0.160 g). This was slurried in ethyl acetate (0.2 mL) and then filtered to give title compound (0.050 g, 12%).

m.p 113-115°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*D*₆) δ 1.32 (9H, s), 1.7 (2H, qt), 2.20 (2H, t), 2.22-2.3 (4H, m), 2.38-3.1 (2H, m) 2.8-2.85 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.19 (2H, q), 3.79 (2H, bs), 6.47 (1H, t), 6.66 (2H, d), 6.69 (1H, t), 7.41 (2H, d).

MS: m/z = 430 (MH⁺).

29
30Method II

To the solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester generated in step (ii) (Method 3) above (assumed 24.15 g, 1.0 mol eq., 1.0 wt./vol.) in a mixture of toluene (approx. 100 mL);
5 ethanol (approx. 200 mL) and water (approx. 14 mL), was added anhydrous potassium carbonate (18.58 g, 1.5 mol eq.). Solid 3-(4-cyanoanilino)propyl benzenesulfonate (28.17 g, 1.0 mol eq., see Preparation A(ix), Method 2, step (a) above) was added and the combined mixture was heated to 70°C for six hours. The reaction was monitored by TLC using a silica plate with
10 mobile phase X:DCM 1:1 v/v (in which X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material and the appearance of the title compound. The reaction mixture was cooled,
15 and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between toluene (200 mL) and water (200 mL). The layers were separated, and the organic phase was concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid (38.6 g). This crude material was dissolved in *iso*-propanol (190 mL, 5.0 rel. vol.) at 60°C, and the hot solution was filtered. The filtrate was stirred, and
20 left to cool to room temperature. A white solid crystallised. The mixture was cooled from room temperature to approximately 8°C. The product was collected by filtration and was washed with *iso*-propanol (50 mL, 2.0 vol.). The damp product was dried *in vacuo* at 40°C to constant weight to give the title compound as a white crystalline solid (30.96 g, 81%).

25 m.p. 113.5°C

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.40 (9H, s), 1.81-1.90 (2H, m), 2.35-2.54 (8H, m), 2.93 (4H, t) 3.18-3.27 (4H, m), 3.87 (2H, bs), 6.66 (2H, d), 7.39 (2H, d)

MS: m/z = (MH⁺, 430)

Preparation CPreparation of Compound C5 (i) 4-(4-Cyanophenyl)but-3-yn-1-ol

Potassium carbonate (376.7 g, 2.5 mol eq.) was dissolved in a mixture of 1,2-dimethoxyethane (DME, 1.2 L, 6 vol) and water (1.2 L, 6 vol). Palladium on charcoal (20 g, 0.01 mol eq., 10% Johnson Matthey type 87L, 60% water), triphenylphosphine (11.5 g, 0.04 mol eq.) and copper(I) iodide
10 (4.2 g, 0.02 mol eq.) were added. 4-Bromobenzonitrile (200 g, 1 mol eq.) was then added, washing in with a mixture of DME (200 mL, 1 vol) and water (200 mL, 1 vol). This mixture was stirred rapidly under nitrogen for a minimum of thirty minutes. A solution of but-3-yn-1-ol (92.1 mL, 1.1 mol eq) in DME (200 mL, 1 vol) and water (200 mL, 1 vol) was added dropwise
15 over five minutes. The combined mixture was then heated to 80°C for three hours. The reaction was monitored by HPLC for the disappearance of arylbromide and the formation of sub-title compound. Once all of the starting material had been consumed, the reaction was cooled to 25°C and filtered through kieselguhr. The filter cake was washed separately with
20 toluene (1.6 L, 8 vol). The DME:water mixture was partially concentrated *in vacuo* to remove the majority of the DME. This was then partitioned with the toluene wash. The toluene layer was concentrated *in vacuo* to give sub-title alkyne as a yellow solid, which was dried in a vacuum oven overnight at 40°C. Yield 182.88 g, 97%.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.599-7.575 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH), 7.501-7.476 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, CH), 3.880-3.813 (q, 2H, CH₂), 2.751-2.705 (t, 2H, CH₂), 1.791-1.746 (t, 1H, OH)

mp 79.6-80.5°C

30
AK(ii) 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitrile

4-(4-Cyanophenyl)but-3-yn-1-ol (40 g, 1 wt eq, see step (i) above) in ethanol (200 mL, 5 vol) and palladium on charcoal (20 g, 0.5 wt eq, 10% Johnson Matthey type 487, 60% water) were stirred rapidly under five bar hydrogen pressure for five hours. The reaction was monitored by HPLC for the disappearance of the starting material, and the formation of sub-title compound. The reaction was filtered through kieselguhr and washed with ethanol (80 mL, 2 vol). The ethanol solution was concentrated *in vacuo* to give sub-title alcohol as a yellow-brown oil. Yield 36.2g, 88.5%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.550-7.578 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.271-7.298 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.646-3.688 (t, 2H), 2.683-2.733 (t, 2H), 1.553-1.752 (m, 4H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 148.04 (C), 132.16 (C), 119.1 (C), 109.64 (C), 62.46 (C), 35.77 (C), 32.08 (C), 27.12 (C).

15

(iii) 4-(4-Cyanophenyl)butyl toluenesulphonate

The sub-title compound was prepared by addition of toluenesulphonyl chloride to 4-(4-hydroxybutyl)benzonitrile (see step (ii) above).

20 (iv) tert-Butyl 7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate

A 2L three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The flask was charged with a solution of 4-(4-cyanophenyl)butyl toluenesulphonate (72 g, 0.218 mol, see step (iii) above) in dimethylformamide (0.55 L). *tert*-Butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate hydrochloride (48.2, 0.182 mol, see Preparation B(I)(iv) above) was added, followed by potassium carbonate (62.9 g, 0.455 mol). The heterogeneous mixture was stirred for 22 hours at 85°C. TLC analysis indicated complete consumption of starting material.

The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water (0.5 L). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 0.4 L) and the organic fractions were combined. After washing with water (2 x 200 mL) and brine (200 mL), the organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude brown oil was purified by chromatography on silica gel, eluting with 3:2 hexanes/ethyl acetate affording 34 g (48% yield) of sub-title compound as an off-white solid.

10 (v) 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitrile

A 2L three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and an addition funnel. The flask was charged with *tert*-butyl 7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (34 g, 88 mmol, from step (iv) above) and dichloromethane (440 mL). Trifluoroacetic acid (132 mL) was added slowly at room temperature. The solution was stirred for three hours at which point TLC analysis showed complete consumption of starting material. The contents were transferred to a single-necked flask and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (500 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford 25.8 g (100% yield) of sub-title compound as an off-white solid. The crude material was used in the next step without further purification.

31

(vi) Compound C

A 3L three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The flask was charged with unpurified 4-[4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitrile (25.8 g, 88 mmol, from step (v) above), dichloromethane (0.88 L) and *tert*-butyl 2-bromoethylcarbamate (see Preparation B(I)(i) above, 27.7 g, 123 mmol). Triethylamine (0.0197 L, 0.141 mol) was then added. The clear solution was refluxed for 12 hours under a nitrogen atmosphere and then cooled to room temperature. The progress of the reaction was monitored by TLC analysis and it was found to be complete at this point. The reaction mixture was transferred to a separating funnel and washed sequentially with water (200 mL), 15% aqueous sodium hydroxide (200 mL), water (200 mL), and brine (200 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The resulting yellow viscous oil was chromatographed on silica gel, eluting first with 9:1 dichloromethane/methanol, then with 9:1:0.02 dichloromethane/methanol/28% aqueous ammonium hydroxide to afford the title compound (25.1 g, 66% yield) as an off-white solid. The earlier fractions (5.1 g) from chromatography were found to contain a small amount of a less polar impurity (by TLC analysis) eluting with 9:1:0.05 dichloromethane/methanol/28% aqueous ammonium hydroxide) while the later fractions (20 g) were one spot by TLC analysis. The earlier fractions (5.1 g) were combined with another lot of title compound (7.1 g, containing a slight impurity) and chromatographed on silica gel, eluting first with 19:1 dichloromethane/methanol, and then with 9:1 dichloromethane/methanol to afford a pale yellow powder (5.5 g). The powder was dissolved in dichloromethane (200 mL). The resulting solution was washed sequentially with 25% aqueous sodium hydroxide (50 mL), water (50 mL), and brine (40 mL). The material was then dried over magnesium sulfate and concentrated

54.

under vacuum to afford title compound as an off-white powder (5 g). The 20 g fraction was dissolved in dichloromethane (500 mL). The organic layer was washed sequentially with 25% aqueous sodium hydroxide (100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL). The material was then dried
5 over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford title compound as an off-white powder (19 g). The lots were blended together.

Preparation D

Preparation of Compound D

10

(i) 4-[(2*S*)-Oxiranylmethoxy]benzonitrile

Potassium carbonate (414 g) and (*R*)-(-)-epichlorohydrin (800 mL) were added to a stirred solution of *p*-cyanophenol (238 g) in 2.0 L MeCN and the reaction mixture was refluxed under an inert atmosphere for 2 h. The hot
15 solution was filtered and the filtrate concentrated, giving a clear oil which was crystallised from di-*iso*-propyl ether giving the product in 90% yield.

(ii) *tert*-Butyl 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

20 A 3L, three-necked flask equipped with a magnetic stirrer and a thermometer was charged with *tert*-butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate as its free base (53.7 g, 0.235 mol, obtained from the hydrochloride salt, see Preparation B(I)(iv) above), 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (41.2 g, 0.235 mol, see step (i) above),
25 and a 10:1 (v/v) solution of 2-propanol/water (0.94 L). The mixture was stirred at 60°C for 20 hours, during which time the starting materials were gradually consumed (assay by TLC analysis). The mixture was cooled and concentrated under vacuum to afford 100 g (>100% yield) of sub-title compound as white solid. The unpurified material was used in the next step.

32
M
M

(iii) 4-[[[(2S)-2-Hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]-oxy]benzonitrile

A 3L, three-necked flask equipped with a magnetic stirrer, a thermometer
5 and an addition funnel was charged with unpurified *tert*-butyl 7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (100 g, from step (ii) above) and dichloromethane (1.15 L). Trifluoroacetic acid (0.352 L) was added slowly at room temperature and the resulting solution was stirred for three hours, at which point TLC
10 analysis showed complete reaction. The contents were transferred to a single-necked flask and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (1.2 L) and washed with saturated sodium bicarbonate. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 0.2 L). The combined organic layers were washed
15 with brine (0.25 L), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford 73 g (> 100% yield) of sub-title compound as an off-white solid. The unpurified material was used in the next step.

(iv) Compound D

20

Method I: A 2L, three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The flask was charged with unpurified 4-[[[(2S)-2-hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]-oxy]benzonitrile (73 g, from step (iii) above), dichloromethane (0.7 L) and
25 *tert*-butyl 2-bromoethylcarbamate (see Preparation B(I)(i) above, 74 g, 0.330 mol). Triethylamine (52 mL, 0.359 mol) was then added. The clear solution was refluxed for 16 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture was transferred to a separating funnel and washed sequentially with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer

was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The resulting yellow viscous oil was purified by chromatography on silica gel, eluting first with 9:1 dichloromethane/methanol, then with 9:1:0.02 dichloromethane/methanol/28% aqueous ammonium hydroxide to afford an off-white foamy solid (40 g). The solid was dissolved in dichloromethane (200 mL) and washed sequentially with 20% aqueous sodium hydroxide (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford title compound as an off-white solid (35.4 g, 67% yield in three steps).

10

Method II: *iso*-Propanol (5 mL) and water (0.5 mL) were added to [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (see Preparation B(II)(ii), Method I above; 0.43 g, 1.6 mmol) and 4-[(2*S*-oxiranylmethoxy]benzonitrile (0.280 g, 1.6 mmol, see step (i) above) was added. The mixture was heated at 66°C for 19 hours (reaction was complete in 2 hours). The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure to give the title compound as an off-white solid (0.71 g; 100%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*D*₆) δ 1.35 (9H, s), 2.12-2.59 (7H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.78-2.9 (4H, m), 3.2 (2H, q), 3.78 (2H, m), 4-4.1 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 5.3 (1H, bs), 6.61 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.76 (2H, d).

MS: *m/z* = 447 (MH⁺).

25

Method III: The solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester generated in Preparation B(II)(ii), Method 2 above (assumed 154.85 g, 1.0 mol eq, 1.0 wt/vol) in a mixture of toluene (approx 640 mL), ethanol (approx 1280 mL) and water (approx 130

mL), was basified with aqueous sodium hydroxide (10M, 51 mL, 0.9 mol eq.). Solid 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (99.80g, 1.0 mol eq.; see step (i) above) was added and the combined mixture was heated to 70°C for four hours. The reaction was monitored by TLC using a silica plate with mobile phase X:DCM 1:1 v/v (in which X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material and the appearance of the title compound. The reaction mixture was cooled, filtered through kieselguhr and washed through with ethanol (620 mL, 4.0 vol). This gave a solution of title compound (assumed 254.38 g, 100% th, 2.4 L, 1.0 wt/vol for reaction work up). This solution was charged into a flask that was set up for reduced pressure distillation. A graduation line was marked onto the side of this flask. Solvent (1250 mL) was removed at between 50°C and 35°C, 320 mbar and 100 mbar. Then 4-methylpentan-2-ol (1500 mL) was added in order to reach the graduated line. Solvent (1250 mL) was removed at between 35°C and 80°C, 220 mbar and 40 mbar. More 4-methylpentan-2-ol (1500 mL) was added in order to reach the graduated line. Solvent (1250 mL) was removed at between 62°C and 76°C, 100 mbar and 90 mbar. The combined mixture was cooled to less than 25°C and aqueous sodium hydroxide (2M, 1.27 L, 5.0 vol) was added. The layers were separated and the organic layer was filtered through kieselguhr to give a clear solution (1.2 L). This solution was charged into a clean flask, which was set up for reduced pressure distillation. Solvent (450 mL) was removed at between 52°C and 55°C, 90 mbar and 35 mbar. Theoretically, the product was now left in 2 volumes of 4-methylpentan-2-ol. Di-*n*-butyl ether (1.27 L, 5 vol) was added and the solution was allowed to cool slowly to room temperature, which caused a precipitate to form. The mixture was cooled from room temperature to approximately 10°C. The product was

collected by filtration and was washed with a pre-mixed solution of di-*n*-butyl ether (320 mL, 1.25 vol) and 4-methylpentan-2-ol (130 mL, 0.50 vol). The damp product was dried *in vacuo* at 55°C to constant weight to give the title compound as a white solid (193.6 g, 76%).

5 m.p. 99-101°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38(3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

10 Crystallisation of Compound D

A mixture of Compound D (prepared analogously to the procedures described hereinbefore (see especially Preparation D(iv), Method III above); 14.29 g), *iso*-propanol (28 mL) and di-*iso*-propyl ether (140 mL) was heated to 80°C. The solution was filtered hot to clarify it and then reheated to
15 80°C. The solution was then allowed to cool to room temperature whereupon a precipitate started to form. After stirring for two hours the precipitate was collected by filtration, washed with *iso*-propanol:*iso*-propyl ether (1:6, 70 mL) and then sucked dry on the filter. The damp product was dried *in vacuo* at 70°C overnight to give crystalline Compound D as a white
20 solid (10.1 g, 70%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38(3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d)

25 Preparation of Methanesulphonic Acid Salt of Compound D

The title salt was prepared by:

(a) dissolving Compound D (prepared using analogous techniques to those described above) in methanol and adding methanesulphonic acid; and

(b) dissolving Compound D in ethyl acetate and adding methanesulphonic acid as a solution in ethyl acetate, followed by seeding, and then, in both cases, standard work up and isolation.

5 Examples 1 to 10

Aqueous Formulations

Example 1

10	Compound A	60 μ mol
	Tartaric acid	60 μ mol
	Sodium hydroxide to pH 4	q.s.
	Water	to 1.0 mL

15 A formulation was prepared by dissolving Compound A in an equivalent molar amount of tartaric acid. Water was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. Water was added to the final volume.

20 This composition was given orally to rats in a 14 day toxicity study. The dose 420 μ mol/kg gave plasma concentrations in the range 5.4-8.4 μ M (= μ mol/L) after 1 hour.

Example 2

25

Compound A	10.4 μ mol
Tartaric acid	15.4 μ mol
Sodium chloride	9 mg
Sodium hydroxide to pH 4	q.s.

Water

to 1.0 mL

A formulation was prepared by dissolving Compound A in an equivalent molar amount of tartaric acid. Tartaric acid buffer was prepared by adding the remainder of the tartaric acid along with the sodium chloride to the water. The pH of the buffer was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. (This procedure for making buffers was also employed in certain Examples below; specific detail is not reproduced.) Buffer (5 mM) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. Further tartaric acid buffer (5 mM, pH 4) was added to the final volume.

This composition was administered subcutaneously to dogs for 5 days in a VTI (vaso tissue irritation) study,

15

Example 3

Compound A	5 μ mol
Acetic acid	10 μ mol
20 Sodium chloride	9 mg
Sodium hydroxide to pH 5	q.s.
Water	to 1.0 mL

A formulation was prepared by dissolving Compound A in an equivalent molar amount of acetic acid. Acetate buffer (5 mM, pH 5, containing sodium chloride) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 5 by addition of aqueous sodium hydroxide. Acetate buffer (5mM, pH 5) was added to the final volume.

35
3Example 4

Compound A, benzenesulphonic acid salt	45 μ mol
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	5 mg
5 Water	to 1.0 mL

A suspension of active compound was prepared by dispersing it in a HPMC 5 mg/mL solution in water, followed by mixing.

- 10 This composition was administered orally to rats in a 14 day toxicity study. A dose of 450 μ mol/kg gave plasma concentrations in the range 8-12 μ M (= μ mol/L) after 1 hour.

Example 5

15 Compound A, benzenesulphonic acid salt	70 μ mol
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin/water (40/60 w/w %)	to 1.0 mL

- 20 Salt was dissolved in the 40/60 (w/w%) hydroxypropyl- β -cyclodextrin/water vehicle.

The solubility of the salt was almost 40 times higher in this vehicle compared to water alone.

Example 6

Compound A, benzenesulphonic acid salt	8 μ mol
Polyethyleneglycol 400/Ethanol/Solutol TM /Water (40/10/5/45 w/w %)	to 1.0 mL

Salt was dissolved in PEG 400, ethanol and the surfactant SolutolTM (BASF; comprises polyethylene glycol esters of 12-OH-stearic acid). Water was added to the final volume. The solubility of the benzenesulphonate salt was approximately 4 times higher in this vehicle than it is in water alone.

Example 7

10	Compound D	20 μ mol
	Tartaric acid	25 μ mol
	Sodium hydroxide to pH 4	<i>q.s.</i>
	Water	to 1.0 mL

15 A formulation was prepared by dissolving Compound D in an equivalent molar amount of tartaric acid. Tartaric acid buffer 5 mM, pH 4 was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. Tartaric acid buffer (5mM, pH 4) was added to the final volume.

20

This composition was administered orally to dogs in a 5 day dose-finding study. The dose of 40 μ mol/kg gave plasma concentrations in the range 4.8-8.7 μ M (= μ mol/L) after 30 minutes.

25 Example 8

Compound D	10.4 μ mol
Citric acid	15.4 μ mol
Sodium chloride	9.0 mg

Sodium hydroxide to pH 6

q.s.

Water

to 1.0 mL

A formulation was prepared by dissolving Compound D in an equivalent molar amount of citric acid. Citric acid buffer (5 mM, pH 6) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 6 by addition of aqueous sodium hydroxide. Citric acid buffer (5mM, pH 6) was added to the final volume.

10 This composition is given subcutaneously to dogs for 5 days in a VTI study.

Example 9

Compound D	10 μ mol
15 Citric acid	15 μ mol
Sodium chloride	9.0 mg
Sodium hydroxide to pH 5	<i>q.s.</i>
Water	to 1.0 mL

20 A formulation was prepared by dissolving Compound D in an equivalent molar amount of citric acid. Citric acid buffer (5 mM, pH 5) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 5 by addition of aqueous sodium hydroxide. Citric acid buffer (5mM, pH 5) was added to the final volume.

25

Example 10

Compound D, methanesulphonic acid salt	10 mg
Sodium chloride	9 mg

Water

to 1 mL

The formulation is prepared by first dissolving the sodium chloride in the water, and then dissolving Compound D, methanesulphonic acid salt in the resultant saline solution.

Example 11Freeze-Dried Compositions

The following formulations are made in accordance with techniques described in one or more of Examples 1 to 10 above:

(a)

Compound A	10 mg
15 Tartaric acid	3.9 mg
Mannitol	10 mg
Sodium hydroxide to pH 4	q.s.
Water	to 1 mL

20 (b)

Compound A	10 mg
Hydrochloric acid	0.95 mg
Mannitol	10 mg
Sodium hydroxide to pH 4	q.s.
25 Water	to 1 mL

(c)

Compound D	10 mg
Acetic acid	1.34 mg

37
37

65

Mannitol	10 mg
Sodium hydroxide to pH 5	<i>q.s.</i>
Water	to 1 mL

5 (d)

Compound D	10 mg
Citric acid	4.3 mg
Mannitol	10 mg
Sodium hydroxide to pH 6	<i>q.s.</i>

10 Water to 1 mL

(e)

Compound D, methanesulphonic acid salt 10 mg

Mannitol 10 mg

15 Water to 1 mL

Mannitol is added prior to or after salt formation. The solutions are optionally sterile filtered, for example through a 0.22 μ m membrane filter. Solutions (sterile or otherwise) are filled into appropriate vessels (e.g. vials) and the formulations are freeze-dried using standard equipment. Vials may be sealed in the freeze-dryer equipment under a nitrogen atmosphere.

Aqueous formulations, and freeze-dried compositions, comprising Compounds B and C, and salts thereof, are prepared in accordance with techniques described in the Examples above.

Examples 12 to 16Immediate Release TabletsTablet Manufacture

- 5 Tablets were manufactured using a standard tableting machine (Kilian SP300) in accordance with standard procedures. Where appropriate, mixtures of drug and other excipients, were dry mixed (for example in a mortar) or wet or dry granulated using standard techniques.

10 Test Method

Disintegration times for the tablets were determined using a *United States Pharmacopoeia XXIV* disintegration test method (as described on page 1941). Disintegration time is measured as the time within which the tablet is fully disintegrated in water.

15

Example 12

- 96.3 mg of dibasic calcium phosphate, 7.7 mg of sodium starch glycolate, 7.7 mg of HPMC 6 cps and 3.8 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together along with 250 mg of Compound D (free base). Tablets
20 (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 365 mg. Disintegration time was 90 seconds in water (37°C).

Example 13

- 25 100 mg of microcrystalline cellulose PH 102 SCG (special course grade; FMC International), 100 mg of microcrystalline cellulose PH 101 (FMC International), 30 mg of sodium starch glycolate, 10 mg of polyvinyl pyrrolidone K90 (approximate molecular weight 1,000,000; BASF) and 10 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together along with 250 mg

38

67

of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 500 mg. Disintegration time was 6 minutes, 15 seconds in water (37°C).

5

Example 14

43.75 mg of microcrystalline cellulose PH 102 (FMC International), 15.63 mg of polyvinyl pyrrolidone (crosslinked) and 3.13 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together along with 250 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 312 mg. Disintegration time was less than 20 seconds in water (37°C).

10

Example 15

28.13 mg of dibasic calcium phosphate, 15.63 mg of microcrystalline cellulose PH 102, 15.63 mg of polyvinyl pyrrolidone (crosslinked) and 3.13 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together with 250 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 312 mg. Disintegration time was less than 20 seconds in water (37°C).

20

Example 16

54.9 mg of microcrystalline cellulose PH 102 SCG, 30.5 mg of croscarmellose sodium (crosslinked sodium carboxymethylcellulose; FMC International), 30.5 mg of polyvinyl pyrrolidone K30 (approximate molecular weight 50,000; BASF) and 6.1 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together with 500 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 12 mm) were compressed with a single punch press (Kilian

25

SP300). The final tablet weight was about 610 mg. Disintegration time was 60 seconds in water (37°C).

Abbreviations

5			
	API	=	atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
	br	=	broad (in relation to NMR)
	d	=	doublet (in relation to NMR)
	DCM	=	dichloromethane
10	DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	=	dimethylsulfoxide
	dd	=	doublet of doublets (in relation to NMR)
	Et	=	ethyl
	eq.	=	equivalents
15	GC	=	gas chromatography
	h	=	hour(s)
	HCl	=	hydrochloric acid
	HPLC	=	high performance liquid chromatography
	IMS	=	industrial methylated spirit
20	IPA	=	<i>iso</i> -propyl alcohol
	KF	=	Karl-Fischer
	m	=	multiplet (in relation to NMR)
	Me	=	methyl
	MeCN	=	acetonitrile
25	min.	=	minute(s)
	m.p.	=	melting point
	MS	=	mass spectroscopy
	Pd/C	=	palladium on carbon
	q	=	quartet (in relation to NMR)

39
\$

69

rt	=	room temperature
s	=	singlet (in relation to NMR)
t	=	triplet (in relation to NMR)
TLC	=	thin layer chromatography
5 UV	=	ultraviolet

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

40
X
2**Claims**

1. An immediate-release pharmaceutical formulation comprising, as
5 active ingredient, 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-
cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl-
carbamate, *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-
10 cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-
ethylcarbamate or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these
compounds; and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
2. A formulation as claimed in Claim 1, which releases at least 70% of
15 the active ingredient within 4 hours of administration.
3. A formulation as claimed in Claim 2, wherein at least 80% of active
ingredient is released.
- 20 4. A formulation as claimed in Claim 2 or Claim 3, wherein the release
is within 1 hour.
5. A formulation as claimed in Claim 4, wherein the release is within 30
minutes.
- 25 6. A formulation as claimed in any one of the preceding claims which is
adapted for peroral administration.

7. A formulation as claimed in Claim 6, which is in the form of a tablet, a capsule or a liquid dosage form.
8. A formulation as claimed in Claim 7, which is in the form of an immediate release tablet comprising active ingredient, diluent or carrier, and, optionally, one or more additional excipients.
9. A formulation as claimed in Claim 8, wherein the diluent or carrier is monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate (dihydrate or anhydrate), tribasic calcium phosphate, lactose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, maize starch, potato starch, rice starch, glucose, calcium lactate or calcium carbonate.
10. A formulation as claimed in Claim 9, wherein the diluent or carrier is dibasic calcium phosphate (dihydrate or anhydrate) or microcrystalline cellulose.
11. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 10, wherein the optional additional excipient(s) comprise(s) a lubricant, a glidant, a binder and/or a disintegrant.
12. A formulation as claimed in Claim 11, wherein the lubricant is magnesium stearate, stearic acid, calcium stearate, stearyl alcohol or sodium stearyl fumarate.
13. A formulation as claimed in Claim 12, wherein the lubricant is magnesium stearate or sodium stearyl fumarate.

41
77
X

72

14. A formulation as claimed in any one of Claims 11 to 13, wherein the lubricant is talc or a colloidal silica.

15. A formulation as claimed in any one of Claims 11 to 14, wherein the
5 binder is polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol, a polyethylene oxide, a hydroxypropylmethylcellulose of a low molecular weight, a methylcellulose of a low molecular weight, a hydroxypropylcellulose of a low molecular weight, a hydroxyethylcellulose of a low molecular weight, maize starch, potato starch, rice starch or a
10 sodium carboxymethyl cellulose of a low molecular weight.

16. A formulation as claimed in Claim 15, wherein the binder is polyvinylpyrrolidone or a hydroxypropylmethylcellulose of a low molecular weight.

15

17. A formulation as claimed in any one of Claims 11 to 16, wherein the disintegrant is sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, maize starch, potato starch, rice starch or an alginate.

20

18. A formulation as claimed in Claim 17, wherein the disintegrant is sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone or crosslinked sodium carboxymethyl cellulose.

25 19. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 18, wherein the amount of diluent/carrier in the formulation is up to 40% (w/w) of the final formulation.

20. A formulation as claimed in Claim 19, wherein the amount of diluent/carrier is up to 30% (w/w).
21. A formulation as claimed in Claim 20, wherein the amount of diluent/carrier is up to 20% (w/w).
22. A formulation as claimed in Claim 21, wherein the amount of diluent/carrier is up to 10% (w/w).
23. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 22, wherein the amount of additional excipient(s) is up to 5% (w/w) of the final formulation when the excipient(s) is/are a lubricant and/or a glidant.
24. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 22, wherein the amount of additional excipient(s) is up to 10% (w/w) of the final formulation when the excipient(s) is/are a binder and/or a disintegrant.
25. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 which is adapted for parenteral administration.
26. A formulation as claimed in Claim 25, wherein the administration is subcutaneous, intravenous, intraarterial, transdermal, intranasal, intrabuccal, intracutaneous, intramuscular, intralipomateous, intraperitoneal, rectal, sublingual, topical or by inhalation.
27. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5, 25 or 26, wherein the diluent or carrier is an aqueous carrier.

42
27
X

74

28. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 27 wherein the formulation comprises one or more additional excipients.

29. A formulation as claimed in Claim 28 (as dependent on Claim 27),
5 wherein the excipient(s) is/are selected from the group antimicrobial preservatives, tonicity modifiers, pH adjusting agents, pH controlling agents, surfactants, cosolvents and/or antioxidants.

30. A formulation as claimed in Claim 29, wherein the tonicity modifier is
10 selected from sodium chloride, mannitol or glucose.

31. A formulation as claimed in Claim 29 or Claim 30, wherein the pH adjusting agent is hydrochloric acid or sodium hydroxide.

32. A formulation as claimed in any one of Claims 29 to 31, wherein the
15 pH controlling agent is tartaric acid, acetic acid or citric acid.

33. A formulation as claimed in any one of Claims 29 to 32, wherein the
20 cosolvent is ethanol, a polyethylene glycol or hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

34. A formulation as claimed in any one of the preceding claims, in which the active ingredient is provided in the form of a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a succinic acid, a citric acid, an acetic acid, a hippuric acid, a hydrochloric acid, or a hydrobromic acid, salt.

25

35. A formulation as claimed in any one of the preceding claims in which the active ingredient is 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-

non-3-yl}ethylcarbamate, or a pharmaceutically acceptable salt of either compound.

36. A formulation as claimed in Claim 35, wherein the active ingredient is
5 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. A formulation as claimed in Claim 36 in which, when the active
ingredient is a salt of 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-
10 diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, it is a 1-hydroxy-2-
naphthoic acid, a benzoic acid, a hydroxybenzenesulphonic acid, a
benzenesulphonic acid, a toluenesulphonic acid, a naphthalenesulphonic
acid, a naphthalenedisulphonic acid, a mesitylenesulphonic acid, a
methanesulphonic acid, a tartaric acid, a succinic acid, a citric acid, an acetic
15 acid, a hippuric acid, a benzoic acid, a hydrochloric acid, or a hydrobromic
acid, salt.

38. A formulation as claimed in Claim 35, wherein the active ingredient is
tert-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-
20 diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethylcarbamate or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.

39. A formulation as claimed in Claim 38, wherein the active ingredient is
tert-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-
25 diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate.

40. A formulation as claimed in Claim 38 in which, when the active
ingredient is a salt of *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-
hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethylcarbamate, it

43
✕

76

is a L-lysine monohydrochloride, a pamoic acid, a terephthalic acid, a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a succinic acid, a citric acid, an acetic acid, a hippuric acid, a benzoic acid, a hydrochloric acid, or a hydrobromic acid, salt.

5

41. A formulation as claimed in Claim 40 in which the salt is a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a citric acid, or an acetic acid, salt.

42. A formulation as claimed in Claim 41 in which the salt is a
10 methanesulphonic acid salt.

43. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 37 wherein, when the formulation of the invention comprises 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}-
15 amino)benzonitrile, either as the free base, as the *para*-toluenesulphonic acid salt, or as the benzenesulphonic acid salt, and an aqueous carrier, along with ethanol as sole additional excipient, then the ethanol content is no more than 10% (w/w) of the content of the carrier.

20 44. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 43 which is an aqueous solution.

45. A formulation as claimed in any one of the preceding claims in which the active ingredient is water soluble.

25

46. A formulation as claimed in Claim 45, in which the solubility of active ingredient in aqueous solutions is at least 1 mg/mL.

47. A formulation as claimed in Claim 46, in which the solubility is at least 2 mg/mL.
48. A process for the preparation of a formulation as defined in any one of the preceding claims, which process comprises bringing active ingredient into association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
49. A process as claimed in Claim 48 for the formation of a formulation as claimed in any one of Claims 6 to 24 which further comprises wet or dry granulation, and/or direct compression/compaction of active ingredient and diluent/carrier.
50. A process as claimed in Claim 48 for the formation of a formulation as claimed in any one of Claims 25 to 47 wherein, when active ingredient is in the form of an acid addition salt, the process further comprises addition of acid to 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate.
51. A process as claimed in Claim 50, wherein one or both of the acid or the base is provided in association with a diluent or carrier.
52. A process as claimed in Claim 50, wherein diluent or carrier is added to a mixture of acid and base.

44

78

53. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 47 which is suitable for direct administration to a patient.

54. A formulation as defined in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 47 which is provided in the form of a concentrate of active ingredient and diluent or carrier, which concentrate is suitable for preparation of a formulation as claimed in Claim 53 by way of addition of further diluent or carrier prior to administration.

55. A process for the preparation of a formulation as defined in Claim 54, which comprises a process as defined in any one of Claims 48 or 50 to 52 followed by, if appropriate, concentration of the resultant formulation by removal of diluent or carrier.

56. A process as claimed in Claim 55, wherein the process of removal of diluent or carrier comprises evaporation (under reduced pressure or otherwise).

57. A process for the preparation of a formulation as defined in Claim 53 which comprises addition of diluent or carrier to a formulation as defined in Claim 54.

58. A solid pharmaceutical composition suitable for use in the preparation of a formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5, 25 to 47, 53 or 54 *ex tempore*, which composition comprises an active ingredient as defined in Claim 1.

59. A composition as claimed in Claim 58, which comprises active ingredient, one or more optional further excipients as defined in any one of

Claims 28 to 33 and/or, optionally, up to 10% (w/w) of pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

60. A composition as claimed in Claim 58 or Claim 59, wherein, when
5 the active ingredient is in the form of 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}-amino)benzonitrile, benzenesulphonic acid salt, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl-
10 carbamate, *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethylcarbamate, then the composition comprises either one or more further excipients, or up to 10% (w/w) diluent or carrier.

15

61. A composition as claimed in any one of Claims 58 to 60, which composition is suitable for preparation of a pharmaceutically-acceptable solution *ex tempore*.

20 62. A composition as claimed in Claim 61, wherein the solution is an aqueous solution.

63. A composition as claimed in any one of Claims 58 to 62, wherein a further excipient is present which aids the formation of the solid
25 composition during a process of removal of diluent or carrier.

64. A composition as claimed in Claim 63, wherein the further excipient is mannitol.

45
X6

80

65. A process for the formation of a composition as claimed in any one of Claims 58 to 64 which comprises removal of diluent or carrier from a formulation as defined in any one of Claims 1 to 5, 25 to 47, 53 or 54.
- 5 66. A process as claimed in Claim 65, wherein the diluent or carrier is removed by evaporation (under reduced pressure or otherwise), spray drying or freeze-drying.
67. A process as claimed in Claim 66, wherein the diluent or carrier is
10 removed by freeze drying.
68. A composition obtainable by a process according to any one of Claims 65 to 67.
- 15 69. A freeze-dried composition as defined in any one of Claims 58 to 64.
70. A formulation as defined in any one of Claims 1 to 47, 53 or 54, or a composition as defined in any one of Claims 58 to 64, 68 or 69, for use in medicine.
- 20 71. A formulation as defined in any one of Claims 1 to 47, 53 or 54, or a composition as defined in any one of Claims 58 to 64, 68 or 69, for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.
- 25 72. The use of a formulation as defined in any of one Claims 1 to 47, 53 or 54, or a composition as defined in any one of Claims 58 to 64, 68 or 69, for the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

73. The use as claimed in Claim 72, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.
74. The use as claimed in Claim 72, wherein the arrhythmia is atrial
5 fibrillation.
75. The use as claimed in Claim 72, wherein the arrhythmia is atrial flutter.
- 10 76. A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a formulation as defined in any one of Claims 1 to 47 or 53 to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.
- 15 77. The method as claimed in Claim 76 wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.
78. The method as claimed in Claim 76, wherein the arrhythmia is atrial fibrillation.
- 20 79. The method as claimed in Claim 76, wherein the arrhythmia is atrial flutter.

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
24 de Octubre de 2002 (24.10.2002)

(10) Número Internacional de Publicación

PCT

WO 02/083689 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 408/08,
A61K 31/5386, A61P 9/06

SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE02/00726

(22) Fecha de Presentación Internacional:
12 de Abril de 2002 (12.04.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0101329-1 12 de Abril de 2001 (12.04.2001) SE

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

(72) Inventor, e

(78) Inventor/Solicitante (para US únicamente): HOVDAL,
Christina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431
83 Mölndal (SE). LUNDGREN, Anna [SE/SE].
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agents: 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, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,

(84) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eursiática (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).

Declaración bajo Regla 4.17::

— en cuanto al derecho del solicitante de solicitar una
patente y que se le otorgue (Regla 4.17(ii)) para los
siguientes destinos: 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,
SO, 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 Eursiática (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 ARIPO (BF, BJ,
CF, CO, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

publicada:

— con informe internacional de búsqueda

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: FORMULACIONES DE 3,7-DIAZABICICLO [3.3.1] COMO COMPUESTOS ANTI-ARRÍTMICOS

(57) Extracto: Se proveen formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden, como
ingrediente activo, 4-(((3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
il]propil)amino)benzonitrilo, *tert*-butil 2-[7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil-
carbarnato, *tert*-butyl 2-[7-[4-(4-cianofenyl)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etilcarbarnato o *tert*-butil
2-[7-((2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etilcarbarnato, o una sal
farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, y un diluyente o portador farmacéuticamente
aceptable. Se proveen además composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden como se indica arriba
un ingrediente activo, composiciones que son apropiadas para la preparación de formulaciones farmacéuticas
de liberación inmediata, y composiciones que pueden prepararse por ejemplo por secamiento por
congelamiento. Las formulaciones y composiciones son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de arritmias
cardíacas.

47
42
47

Formulaciones 3,7-diazabicyclo [3.3.1] como compuestos antiarrítmicos

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas novedosas que permiten la aplicación de fármacos particulares, fármacos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Antecedentes y Arte Previo

A menudo es deseable formular compuestos farmacéuticamente activos para liberación inmediata luego de la administración oral y/o parenteral con el propósito de proveer una concentración suficiente de fármaco en el plasma en el marco de tiempo requerido para suscitar una respuesta terapéutica deseada.

La liberación inmediata puede ser particularmente deseable en casos en donde, por ejemplo, se requiere una respuesta terapéutica rápida (verbigracia en el tratamiento de problemas graves), o, en el caso de administración parenteral, cuando la aplicación peroral al tracto gastrointestinal es incapaz de proveer captación sistémica suficiente en el marco de tiempo requerido.

En el caso del tratamiento o profilaxis de arritmias cardíacas, formulaciones de liberación inmediata pueden ser necesarias para garantizar que se provea una cantidad suficiente de fármaco en el plasma en un período de tiempo relativamente corto para permitir, por ejemplo, la rápida conversión de fibrilación atrial (AF) al ritmo sinusal, o prevención de reincidencia en AF en pacientes vulnerables.

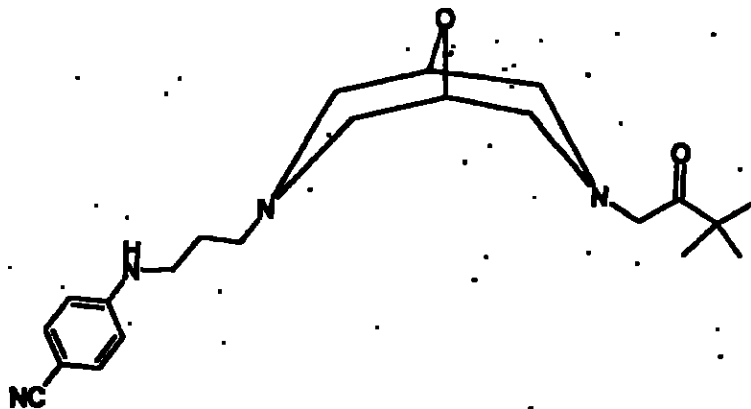
Típicamente, las formulaciones de liberación inmediata son también más fáciles de desarrollar que las formulaciones de liberación modificada, y

48
48

pueden proveer además más flexibilidad en relación con la variación de dosis que van a administrarse a pacientes.

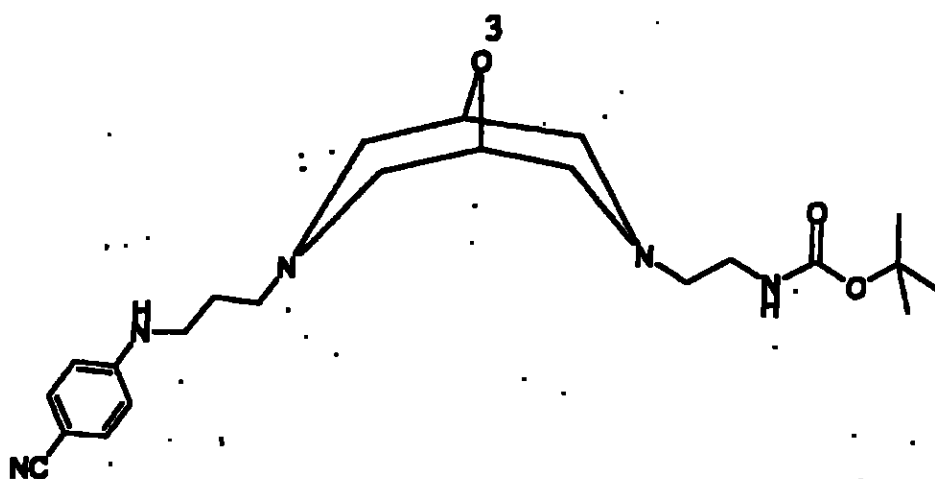
Solicitud de patente internacional WO 01/28992 divulga un número de compuestos de oxabispidina, que incluyen:

(a) 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo:



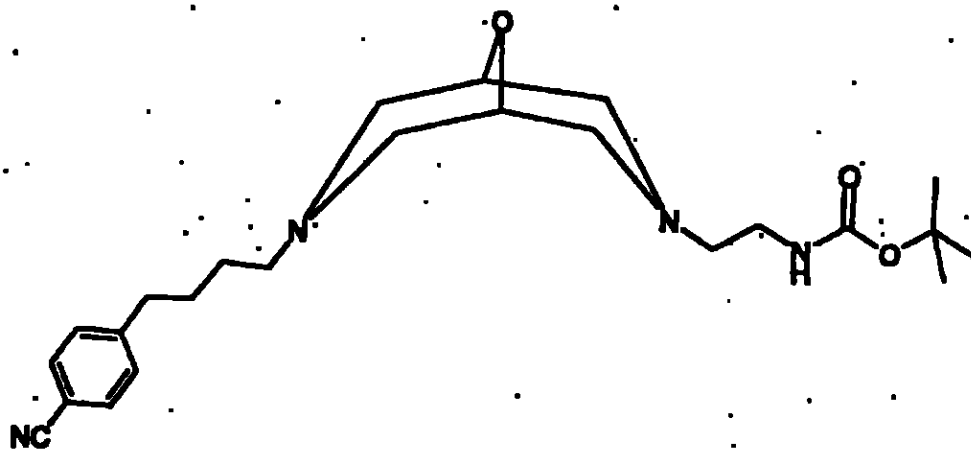
compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto A. Compuesto A se divulga específicamente en WO 01/28992, ambos en la forma de la base libre y en la forma de una sal de bencenosulfonato;

(b) *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



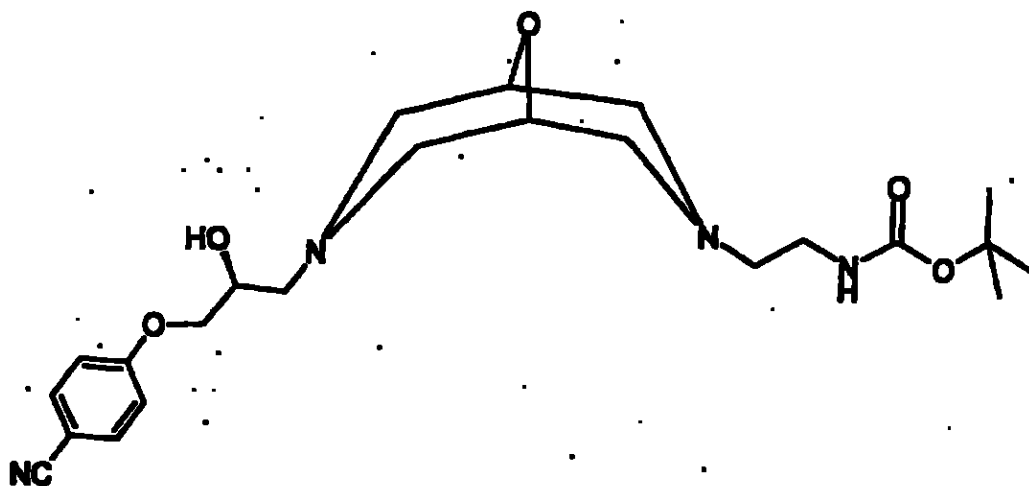
en la forma de la base libre, compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto B;

(c) *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto C; y

(d) *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxy)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que en lo sucesivo se designa como Compuesto D.

8
17

Los compuestos de la solicitud de patente internacional WO 01/28992 se indican como útiles en el tratamiento arritmias cardiacas.

Aunque en WO 01/28992 no se suministra información general en relación a la forma en que los compuestos divulgados allí pueden formularse y administrarse después a pacientes, no se hace mención de formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata que incluyan, específicamente, Compuesto A, B, C ó D, ni sales de cualquiera de estos compuestos.

Hemos encontrado que puede ser ventajoso proporcionar Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C y Compuesto D, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una forma de dosificación de liberación inmediata.

Hemos descubierto además que Compuestos A, B, C y D, y sales de los mismos, pueden formularse fácilmente como formulaciones farmacéuticas, como se describe más adelante, las cuales pueden ser estables durante el almacenamiento y fáciles de administrar, verbigracia para administración oral y parenteral.

Divulgación de la Invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende:

- (a) como ingrediente activo, Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, o Compuesto D, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos; y
- (b) un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, formulaciones que en lo sucesivo se denominan "las formulaciones de la invención".

El término formulación farmacéutica de "liberación inmediata" será bien entendido por la persona experta como incluyendo cualquier formulación en la cual la manifestación y/o tasa de liberación, y/o absorción, de fármaco,

SI

no se retarda apreciable ni intencionalmente por manipulaciones galénicas. En el presente caso, la liberación inmediata puede proveerse mediante un diluyente o portador apropiado farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador que no prolonga, en una medida apreciable, la manifestación y/o tasa de liberación/absorción del fármaco. Por lo tanto, el término se entenderá por los expertos en el arte por excluir formulaciones que se adaptan para permitir liberación "modificada" o "controlada", incluyendo una liberación "sostenida", "prolongada", "extendida" o "demorada" del fármaco.

En este contexto, el término "liberación" puede entenderse como incluyendo la provisión (o presentación) de fármaco de la formulación al tracto gastrointestinal, a tejidos corporales y/o en la circulación sistémica.

Por consiguiente, formulaciones de la invención pueden liberar por lo menos 70% (verbigracia 80%) de ingrediente activo en 4 horas, tal como en 3 horas, preferiblemente 2 horas, más preferiblemente en 1.5 horas, y especialmente en una hora (tal como en 30 minutos), de administración, sea ésta oral o parenteral.

Las formulaciones de la invención pueden formularse de acuerdo con una variedad de técnicas conocidas por los expertos en el arte, por ejemplo como se describe por M. E. Aulton en *"Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"* (1988) (Churchill Livingstone), cuyas divulgaciones relevantes en dicho documento se incorporan aquí por referencia.

Formulaciones de la invención pueden ser, o pueden adaptarse para ser de acuerdo con técnicas estándar, apropiadas para administración peroral, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas de liberación inmediata, o como formas de dosificación líquida, que comprenden ingrediente activo, ambos de cuyos tipos de formulación son bien conocidos por el experto y pueden



prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en el arte (véase más adelante).

Diluyentes/portadores apropiados (los cuales pueden designarse también como "cargas") para uso en las formulaciones perorales de la invención, por ejemplo aquellas en la forma de tabletas de liberación inmediata, incluyen fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico (incluyendo dihidrato de fosfato de calcio dibásico y anhidrato de fosfato de calcio dibásico), fosfato de calcio tribásico, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, manitol, sorbitol, almidón (maíz, papa, arroz), glucosa, lactato de calcio, carbonato de calcio y similares. Diluyentes/portadores preferidos incluyen fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina.

Formulaciones de la invención en la forma de, por ejemplo, tabletas de liberación inmediata pueden comprender además uno o más excipientes adicionales conocidos por los expertos en el arte para uso en tales formulaciones, para mejorar las propiedades físicas y/o químicas de la composición final, y/o facilitar el proceso de manufactura. Tales excipientes son convencionales en la formulación de formulaciones de liberación inmediata para aplicación de fármaco peroral, e incluyen uno o más de los siguientes lubricantes: estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, alcohol estearílico o, preferiblemente, estearil fumarato de sodio y similares; agentes antifricción, tales como talco o un sílice coloidal; uno o más de los siguientes aglutinantes: polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, un polietilen glicol (PEG), un óxido de polietileno, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de un bajo peso molecular, una metilcelulosa (MC) de un bajo peso molecular, una hidroxipropilcelulosa (HPC) de un bajo peso molecular, una hidroxietilcelulosa (HEC) de un bajo peso molecular, almidón (maíz, papa, arroz), una carboximetilcelulosa sódica de un bajo peso molecular y similares (preferiblemente polivinilpirrolidona o una HPMC de un bajo



peso molecular); uno o más de los siguientes agentes de control de pH: ácidos orgánicos (verbigracia ácido cítrico y similares) o sales de metal alcalino (verbigracia sodio) de los mismos, óxidos de magnesio, así como sulfatos alcalinos, y alcalinotérreos, de metal (verbigracia sodio, calcio, potasio y similares), metabisulfatos, propionatos y sorbatos; uno o más de los siguientes desintegrantes: glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, carboximetilcelulosa de sodio con enlaces cruzados, almidón (maíz, papa, arroz), alginatos y similares; así como otros excipientes, incluyendo colorantes, saborizantes, agentes modificadores de tonicidad, agentes de recubrimiento, preservantes, etc.

Pueden emplearse combinaciones de los otros excipientes mencionados anteriormente. Además, se apreciará por el experto que algunos de los otros excipientes ya mencionados, que pueden estar presentes en una formulación oral final de liberación inmediata (verbigracia tableta) de la invención, pueden tener más de una de las funciones indicadas anteriormente.

Alternativamente, formulaciones de la invención pueden ser, o preferiblemente adaptarse de acuerdo con técnicas estándar para ser, apropiadas para administración parenteral. El término "parenteral" se entenderá por los expertos en el arte como incluyendo cualquier modo de administración que no comprende administración peroral al tracto gastrointestinal. Por consiguiente, el término puede entenderse como incluyendo administración por vía subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdermal, intranasal, intrabucal, intracutánea, intramuscular, intralipomatosa, intraperitoneal, rectal, sublingual, tópica, por inhalación, o por cualquier otra vía parenteral.

Formulaciones apropiadas de la invención que van a administrarse parenteralmente incluyen aquellas en las cuales Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, o sales farmacéuticamente aceptables de

4⁵⁴

Compuestos A, B, C y D, se presentan junto con un portador acuoso, tal como agua.

Formulaciones de la invención que comprenden portadores acuosos pueden incluir además uno o más excipientes adicionales conocidos por los expertos en el arte para uso en formulaciones parenterales acuosas, tales como preservantes antimicrobianos; modificadores de tonicidad (tales como cloruro de sodio, manitol, glucosa y similares); agentes de ajuste de pH (tales como ácidos inorgánicos comunes y bases, incluyendo ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares); agentes de control de pH (es decir, tampones tales como ácido tartárico, ácido acético, ácido cítrico y similares); surfactantes (verbigracia SolutolTM); co-solventes, que pueden servir para solubilizar aún más el ingrediente activo (tales como etanol, polietilen glicoles, hidroxipropil- β -ciclodextrina y similares); y/o antioxidantes.

La cantidad de otros excipientes que puede emplearse en las formulaciones perorales y parenterales de la invención depende de muchos factores, incluyendo la naturaleza y la cantidad de ingrediente activo que se incluye, y la cantidad de diluyente/portador (solvente acuoso o en otra forma) que se incluye, pero puede estar en línea con aquellas cantidades empleadas típicamente en formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata que se conocen en el arte, y/o pueden determinarse rutinariamente por la persona experta.

Formulaciones de la invención que, por ejemplo, pueden ser adecuadas para administración parenteral, pueden proveerse en la forma de suspensiones de ingrediente activo en asociación con un solvente acuoso o, más preferiblemente, y especialmente cuando la formulación tiene que administrarse parenteralmente (particularmente, por vía intravenosa), soluciones (es decir, soluciones de compuesto activo incluyendo agua como solvente). En este contexto, el término "solución acuosa" puede entenderse

SS
Ab
7

incluyendo formulaciones en las cuales por lo menos 99% de ingrediente activo se encuentra en solución a más de 5°C y presión atmosférica, y el término "suspensión" debe interpretarse en consecuencia (es decir, más de 1% de ingrediente activo no está en solución bajo tales condiciones).

Formulaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en que, cuando la formulación comprende Compuesto A, Compuesto A, sal de ácido *para*-toluenosulfónico. Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico, y un portador acuoso, formulación que no comprende excipientes adicionales como se define anteriormente, o etanol como excipiente único, entonces la formulación está en la forma de una suspensión de ingrediente activo en el portador como ya se definió más arriba en el texto.

Formulaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las cuales, cuando la formulación comprende Compuesto A, o Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico, un portador acuoso, y etanol como excipiente adicional único, entonces el contenido de etanol no es más del 10% (p/p) del contenido del portador.

Formulaciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las cuales, cuando la formulación comprende Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico y un portador acuoso, entonces el contenido de agua de ese portador es por lo menos 90% (p/p).

Cuando el ingrediente activo se provee en la forma de una sal, sales preferidas son sales de adición de ácido. Ácidos inorgánicos apropiados que pueden emplearse en la preparación de dichas sales incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Ácidos orgánicos que pueden emplearse incluyen ácidos alquilo inferior sulfónicos (tales como ácido bencenosulfónico, un ácido hidroxibencenosulfónico, un ácido toluenosulfónico, un ácido naftalenosulfónico, un ácido

56


naftalenodisulfónico, un ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanesulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico), ácidos carboxílicos (tales como ácido aspártico, ácido maleico, ácido succínico, ácido malónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido tereftálico, ácido bipúrico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido pamoico y ácido hidroxibenzoico), hidroxiaácidos (tales como ácido salicílico, ácido glicólico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico y ácido tartárico) y aminoácidos (tales como L-lisina, o L-lisina clorhidrato, tal como monoclórhidrato). Pueden usarse ácidos mono- así como polivalentes.

Sales preferidas de adición de ácido de Compuesto A pueden formarse de ácido 1-hidroxi-2-naftoico, benzol ácido, un ácido hidroxibencenosulfónico (verbigracia *para*-hidroxibencenosulfónico), ácido bencenosulfónico, un ácido toluenosulfónico (verbigracia 1-5-toluenesulfónico), un ácido naftalenosulfónico (verbigracia 1,5- naftalenosulfónico), un ácido naftalenodisulfónico (verbigracia 1,5-naftalenodisulfónico) y un ácido mesitilenosulfónico (verbigracia 2- mesitilenosulfónico), así como de un ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido hipúrico, y ácidos hidrohálcos, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

Sales preferidas de adición de ácido de Compuesto C pueden formarse de ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido hipúrico, y ácidos hidrohálcos, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

Sales preferidas de adición de ácido de Compuesto D pueden formarse de L-lisina monoclórhidrato, ácido pamoico y ácido tereftálico, así como de ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrica, ácido acético, ácido hipúrico y ácidos hidrohálcos, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

S7
8
5

Por consiguiente, la persona experta apreciará que algunos de los agentes de control de pH (tampones) y agentes de ajuste de pH mencionados más arriba en el texto pueden emplearse asimismo para proporcionar sales de Compuestos A, B, C y D.

Formulaciones preferidas de la invención incluyen aquellas en las cuales el ingrediente activo es soluble en agua.

Por "soluble en agua", incluimos que la solubilidad del ingrediente activo en soluciones acuosas, por ejemplo agua, con o sin la presencia de cualquiera de los excipientes adicionales mencionados más arriba en el texto, como se mide por técnicas estándar, es por lo menos 1 mg/mL, preferiblemente por lo menos 2 mg/mL, más preferiblemente por lo menos 5 mg/mL y especialmente por lo menos 10 mg/mL.

Por consiguiente, sales farmacéuticamente aceptables de Compuestos A, B, C y D que pueden mencionarse particularmente incluyen aquellas de ácidos orgánicos e inorgánicos, ácidos que pueden formar sales solubles en agua cuando se agregan a Compuestos A, B, C ó D. Se apreciará por la persona experta que la solubilidad en agua de sales que pueden formarse entre ácidos y Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C y Compuesto D pueden depender de las propiedades físicas y químicas del ácido, incluyendo *entre otros* la solubilidad en agua (del ácido mismo), solubilidad alta en grasas del ión contrario y la constante de disociación del ácido.

Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, y sales farmacéuticamente aceptables de Compuestos A, B, C y D, pueden elaborarse por medio de técnicas rutinarias en química orgánica, por analogía con técnicas descritas en WO 01/28992 y/o como se describe a partir de ahora.

Formulaciones de la invención, tales como formulaciones parenterales, que comprenden sales pueden prepararse por adición de diluyente/portador a la sal pre-parada apropiada. Sales pueden prepararse mediante un proceso que implica la adición de un ácido apropiado a la base apropiada (Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C ó Compuesto D). Ácido y base pueden hacerse reaccionar juntos en esta forma, por ejemplo proveyendo el ácido o la base en la forma de una solución en un solvente apropiado, o agregando ácido directamente a la base (base que está opcionalmente en solución), seguido por aislamiento de la sal o (si se considera apropiado) adición de un solvente apropiado para proporcionar una solución, o suspensión, de sal (si y como se requiera). En la formación de sales de adición de ácido, sistemas solventes apropiados pueden ser heterogéneos u homogéneos y pueden comprender por consiguiente uno o más solventes orgánicos, tales como acetatos de alquilo (verbigracia acetatos de C₁₋₆ alquilo lineal o ramificado, tales como acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo y acetato de butilo), alcoholes de alquilo (verbigracia C₁₋₆alquilo lineal o ramificado) inferior (verbigracia, alcoholes C₁₋₄ alquílicos, tales como metanol, etanol, *iso*-propanol y butanol), solventes clorinados (verbigracia diclorometano), éteres (tales como éter dietílico), alcanos alifáticos inferiores (verbigracia pentano, heptano) y/o, preferiblemente, solventes acuosos, tales como agua. Pueden usarse mezclas de cualquiera de los solventes ya mencionados.

Se provee además un proceso para la preparación de una formulación de la invención, proceso que comprende poner en asociación Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El término "poner en asociación con" incluye, por ejemplo, agregar un ingrediente al otro, opcionalmente mezclando manual y/o mecánicamente.

Formulaciones de la invención que están en la forma de tabletas de liberación inmediata pueden prepararse poniendo el ingrediente activo en

59
60

asociación con diluyente/portador usando técnicas estándar, y usando equipo estándar, conocidas por las personas expertas, incluyendo granulación húmeda o seca, compresión/compactación directa, secamiento, molienda, mezcla, tabletado y recubrimiento, así como combinaciones de estos procesos, por ejemplo como se describe más adelante.

Para formulaciones parenterales de la invención, se prefiere que las formulaciones de la invención que comprenden ingrediente activo en la forma de base libre se preparan agregando base libre (Compuesto A, B, C ó D) a un diluyente/portador apropiado (verbigracia sistema solvente que comprende agua). Se prefiere que tales formulaciones de la invención que comprenden ingrediente activo en la forma de una sal de adición de ácido se preparen por adición de ácido (directamente o en asociación con un diluyente/portador, tal como en la forma de una solución (tal como solución acuosa) de ácido apropiado) a base, (Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C ó Compuesto D), base que, por ejemplo, puede proveerse en asociación con un diluyente/portador, tal como en la forma de una solución (tal como una solución acuosa), seguido por adición de más diluyente/portador/solvente, si y en la forma en que sea apropiado.

La persona experta apreciará que excipientes adicionales apropiados pueden agregarse en una etapa adecuada en la preparación de la formulación de la invención (es decir, antes, durante o después el proceso de poner el ingrediente activo en asociación con el diluyente/portador). Por ejemplo, para formulaciones parenterales de la invención en la forma de soluciones acuosas, el pH de la mezcla de Compuesto A, B, C ó D o sal de los mismos y diluyente/portador puede controlarse por adición de un tampón apropiado y/o ajustarse mediante un agente de ajuste de pH, por ejemplo como se describe más adelante.

Preferiblemente, las formulaciones de la invención comprenden Compuesto D de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o Compuesto A de

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Formulaciones de la invención particularmente preferidas incluyen Compuesto D en la forma de una sal de metanosulfonato, sal de tartrato, sal de citrato, sal de acetato, o en la forma de la base libre.

Formulaciones de la invención (particularmente aquellas apropiadas para eventual administración parenteral) en la forma de una suspensión, o particularmente una solución, tal como una solución acuosa, pueden proveerse en forma "lista para usar", por la cual incluimos una forma que es adecuada para administración directamente a un paciente, con la ayuda de un medio de dosificación apropiado, sin que sea necesario un trabajo adicional de preparación o formulación.

Sin embargo, tales formulaciones (es decir, aquellas en la forma de una suspensión o solución, particularmente una solución acuosa) pueden proveerse también en la forma de un "concentrado" de ingrediente activo y diluyente/portador. Formulaciones en esta forma, denominadas en lo sucesivo "formulaciones concentradas de la invención" o "concentrados", pueden emplearse por consiguiente en la preparación de una formulación correspondiente de la invención apropiada para, verbigracia, administración parenteral por adición de diluyente/portador adicional (y, si se considera apropiado, otros excipientes), antes de la administración a un paciente. Por ejemplo, concentrados acuosos, particularmente para uso en formulaciones parenterales, pueden prepararse listos para reconstitución y/o dilución (verbigracia por adición de agua, solución salina fisiológica, solución de glucosa o cualquier otra solución adecuada) previa a la administración.

Formulaciones concentradas de la invención prepararse directamente poniendo el diluyente o portador (y, si se considera apropiado, excipientes adicionales) en asociación con el ingrediente activo como se describe más arriba en el texto.

61
26

Igualmente pueden prepararse concentrados por preparación de una formulación de la invención en la forma de, verbigracia, una solución acuosa, como se describe anteriormente, la cual puede incluir excipientes adicionales, seguida por retiro de diluyente o portador farmacéuticamente aceptable (verbigracia, solvente, tal como solvente acuoso). Los solventes pueden retirarse mediante una variedad de técnicas conocidas por las personas expertas en el arte, por ejemplo evaporación (bajo presión reducida u otra modalidad). Por consiguiente, formulaciones de la invención (verbigracia formulaciones parenterales) en forma-lista-para-usar pueden proporcionarse igualmente por adición de diluyente o portador (y, si se considera apropiado, excipientes adicionales) a una formulación concentrada de la invención.

La cantidad de diluyente/portador en una formulación oral (verbigracia, tableta de liberación inmediata) de la invención depende de muchos factores, tales como la natura y cantidad del ingrediente activo que se emplea y la naturaleza, y cantidades, de cualesquiera otros constituyentes (verbigracia, excipientes adicionales) que están presentes en la formulación, pero es típicamente hasta 40% (p/p), preferiblemente hasta 30%, más preferiblemente hasta 20%, y particularmente hasta 10% (p/p) de la composición final. La cantidad de excipientes adicionales en dicha formulación oral de la invención depende asimismo de factores, tales como la naturaleza y cantidad del ingrediente activo que se emplea, así como la naturaleza, y cantidades, de cualesquiera otros constituyentes (verbigracia diluyentes/portadores y/o otros excipientes adicionales) que están presentes en la formulación, pero, para lubricantes y agentes antifricción es típicamente hasta 5% (p/p), y para aglutinantes y desintegrantes es típicamente hasta 10% (p/p) de la composición final.

La cantidad de diluyente/portador en una formulación parenteral "lista-para-usar" de la invención como se define anteriormente depende de muchos factores, tales como la naturaleza y cantidad del ingrediente activo que se emplea así como la naturaleza, y cantidades, de cualesquiera otros

62


constituyentes (verbigracia, excipientes adicionales) que están presentes en la formulación, pero es típicamente por lo menos 50% (p/p) de la composición final. En formulaciones concentradas de la invención, la cantidad de diluyente/portador es típicamente por lo menos 10% (p/p) del concentrado. (Hay que anotar, sin embargo, que aunque estos límites inferiores del contenido de diluyente/portador son típicos, no pueden ser siempre aplicables, por ejemplo en casos en donde la solubilidad de ingrediente activo en el diluyente/portador relevante es particularmente alta.)

Composiciones que incluyen el ingrediente activo pueden proveerse también en forma sólida apropiada para uso en la preparación de una formulación de la invención (verbigracia, una solución, tal como una solución acuosa, por ejemplo para administración parenteral) *ex tempore*.

Dichas composiciones pueden estar en la forma de un sólido que comprende el ingrediente activo, opcionalmente en la presencia de uno o más excipientes adicionales como se define anteriormente y, opcionalmente, hasta 10% (p/p) de diluyente y/o portador como ya se definió, composiciones que se denominan en lo sucesivo "las composiciones sólidas de la invención".

Composiciones sólidas de la invención pueden elaborarse por retiro de diluyente/portador (verbigracia, solvente) de una formulación de la invención, o una formulación concentrada de la invención, que puede estar por ejemplo en la forma de una solución, tal como una solución acuosa.

Se provee por consiguiente un proceso para la formación de una composición sólida apropiada para uso en la preparación de una formulación de la invención (verbigracia, una solución, tal como una solución acuosa) *ex tempore*, proceso que comprende retiro del

63


diluyente/portador (verbigracia, solvente) de una formulación de la invención, o una formulación concentrada de la invención.

El solvente puede retirarse mediante una variedad de técnicas conocidas por las personas expertas en el arte, por ejemplo, evaporación (bajo presión reducida u otra modalidad), secamiento por congelamiento, o cualquier proceso de retiro de solvente (secamiento) que retire solvente (tal como agua) manteniendo simultáneamente la integridad del ingrediente activo. Se prefiere el secamiento por congelamiento.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto más de la invención se provee una composición sólida secada por congelamiento (liofilizada) de la invención.

En la preparación de composiciones sólidas de la invención, la persona experta apreciará que pueden agregarse excipientes adicionales apropiados en una etapa adecuada antes del retiro del diluyente/portador. Por ejemplo, en el caso de soluciones acuosas, el pH se puede controlar y/o ajustar como se describió más arriba. Más aún, puede agregarse un excipiente adicional apropiado con el propósito de contribuir a la formación de una composición sólida de la invención durante el proceso de retiro del diluyente/portador (verbigracia manitol, sucrosa, glucosa, mannosa o trehalosa).

Se prefiere que composiciones sólidas de la invención que comprenden Compuestos A, B, C ó D cada uno en la forma de la base libre o Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico se proveen en una forma en la cual uno o más excipientes adicionales, o hasta 10% (p/p) diluyente/portador, se incluyen igualmente en la composición.

Composiciones sólidas de Compuestos A, B, C o D, o sales de los mismos, incluyen por consiguiente aquellas en las cuales el contenido de solvente

(verbigracia, agua), distinto de los solventes de cristalización no es más de 10%, tal como menos de 2% de solvente no ligado, tal como agua.

Formulaciones de la invención esterilizarse, por ejemplo, por filtración estéril o autoclavado, y/o envasadas en empaques primarios, tales como frascos, cartuchos y jeringas previamente llenadas. Tales pasos de procesamiento pueden tener lugar asimismo antes del secamiento para formar una composición sólida de la invención.

Antes de la administración, la composición sólida secada puede reconstituirse y/o diluirse en, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, solución de glucosa o cualquier otra solución adecuada.

Las formulaciones de la invención son útiles en la aplicación de Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C y Compuesto D, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos, a pacientes. Como los Compuestos A, B, C y D, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles tanto en la profilaxis como en el tratamiento de arritmias cardíacas, en particular arritmias auriculares y ventriculares (tales como fibrilación auricular (verbigracia, aleteo auricular)), se espera en igual forma que las formulaciones de la invención sean útiles en el tratamiento de tales trastornos.

Las formulaciones (y, en efecto, las formulaciones concentradas y composiciones sólidas) de la invención están indicadas por consiguiente en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardíacas, o en indicaciones relacionadas con enfermedades cardíacas, en las cuales se cree que las arritmias juegan un papel importante, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica, ataque cardíaco súbito, infarto del miocardio, falla cardíaca, cirugía cardíaca y eventos tromboembólicos. Dichas formulaciones/formulaciones concentradas/composiciones sólidas son también útiles en aquel tratamiento donde, por ejemplo, se requiere una

65
16

respuesta terapéutica rápida (verbigracia, en el tratamiento de problemas graves), o, en el caso de administración parenteral, cuando la aplicación peroral al tracto gastrointestinal es incapaz de proveer captación sistémica suficiente en el marco de tiempo requerido.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método de tratamiento de una arritmia, método que comprende administración de una formulación de la invención a una persona que padece de, o susceptible a, dicha condición.

Para evitar dudas, por "tratamiento" incluimos el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis, de una condición.

Formulaciones de la invención tienen la ventaja de que pueden proporcionar una liberación inmediata de Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, compuesto/sales que son efectivos contra arritmias cardíacas.

Formulaciones de la invención pueden tener también la ventaja de que pueden prepararse usando métodos de procesamiento farmacéutico establecidos y emplear materiales que están aprobados para uso en alimentos o farmacéuticos o de estado regulatorio similar.

Cantidades apropiadas de ingrediente activo en formulaciones (orales o parenterales), formulaciones concentradas, y composiciones sólidas, de la invención dependen de muchos factores, tales como la naturaleza de ese ingrediente (base libre /sal, etc.), la dosis que se requiere en una formulación oral o en una formulación parenteral final "lista-para-usar" que se prepara, o va a prepararse, y la naturaleza, y cantidades, de otros constituyentes de la formulación. No obstante, dosis diarias típicas de Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están en el rango 10 a 2000

66
79

mg, verbigracia, 30 a 1200 mg, de base libre (es decir, en el caso de una sal, excluyendo cualquier peso resultante de la presencia de un ión contrario), independientemente del número de dosis individuales que se administran en el curso del día. (La persona experta apreciará que en el caso de formulaciones parenterales de liberación inmediata, tales como las de la invención, la administración puede ser continua (verbigracia, mediante infusión).) Dosis diarias preferidas están en el rango 50 a 1000 mg.

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Preparación A

Preparación de Compuesto A y Sal de Benzenesulfonato del Mismo

(i) 4-[(3-Hidroxipropil)amino]benzonitrilo

Alternativa 1 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 luego se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 17 g (97%) del compuesto del sub-título como un aceite que se cristalizó después de permanecer en reposo.

Alternativa 2

4-Fluorobenzonitrilo (24.6 g, 0.203 mol, Aldrich 99%) se agregó a 3-amino-1-propanol (122.0 g, 1.625 mol, 8 equiv., Aldrich 99%) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas, bajo nitrógeno. La solución se dejó enfriar a 22°C y se agregó agua (300 mL). La solución turbia se extrajo dos veces con cloruro de metileno (300 mL y 200 mL) y los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con agua (300 mL; el análisis GC de la capa orgánica arrojó ~1,0 área % aminopropanol restante).

Alternativa 3

67
67

A 4-fluorobenzonitrilo (30.29 g, 247.7 mmol, 1.0 eq), se agregó 3-amino-1-propanol (150 mL, 148.8 g, 1981.5 mmol, 8.0 eq). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente (27°C) hasta que se hubo disuelto la totalidad del sólido. La solución se calentó (baño de aceite) a 77°C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas, antes de agitarse a temperatura ambiente de un día para otro (14 horas). Se agregó agua (365 mL), y la solución turbia resultante se extrajo con diclorometano (365 mL, luego 245 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (365 mL). La solución DCM del producto se secó por destilación: se retiró el solvente (200 mL) y se sustituyó con DCM fresco (200 mL). Se retiró más solvente (250 mL) para llevar el volumen total de solvente a 365 mL.

(ii) 3-(4-Cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato

Alternativa I

Una solución enfriada (0°C) de 4-[(3-hidroxipropil)- amino]benzonitrilo (de paso (i) (Alternativa 1) 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 a partir de *iso*-propanol para proporcionar 24.6 g (77%) del compuesto del título.

Alternativa II La solución del 4-[(3-hidroxipropil)amino]-benzonitrilo crudo (de paso (i) (Alternativa 2) más arriba) se concentró a un volumen de 300 mL por destilación y se agregaron otros 200 mL de cloruro de metileno y se re-destiló a 300 mL (agua de solución por Karl-Fischer 0.07%). Se agregó trietilamina (20.55 g, 0.203 mol), seguida por 4(*N,N*-dimetil-amino)piridina (248 mg, 2.0 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó una solución de cloruro de tosilo (38.70 g, 0.203 mol) en cloruro de metileno (150 mL) durante *aprox.* 30 minutos con enfriamiento y buena agitación, dejando subir la temperatura a 5°C. La reacción se agitó durante 23 horas en el

68
69

rango 3 a 5°C bajo nitrógeno. (Después de 5 horas, ocurrió precipitación de clorhidrato de trietilamina. TLC mostró muy poca, si alguna, de cualquier conversión adicional de ciano alcohol residual en 20-23 horas.) Se agregó agua (300 mL) y las capas se agitaron vigorosamente durante 15 min. La solución orgánica se concentró por destilación a 35 a 40°C a un volumen de *aprox.* 60 a 70 mL. Se agregó *iso*-propanol (100 mL) durante 5 minutos. (En esta fase, ocurrió alguna precipitación granular de producto antes de la adición de *iso*-propanol. Cristalización ocurrió rápidamente al momento de la adición de *iso*-propanol.) Se continuó la destilación usando vacío para retirar el último cloruro de metileno. (Se retiraron otros ~30 mL y el destilado se analizó por GC para comprobar la ausencia de cloruro de metileno.) La lechada de cristalización se enfrió a 0 a 5°C durante *aprox.* 1 hora con agitación lenta y se mantuvo durante una hora a 0-5°C. Los cristales se filtraron en un medio poroso y la torta de filtrado húmeda compactada se lavó cuidadosamente con (0°C) *iso*-propanol frío (80 mL). La torta de filtrado se secó bajo vacío y un chorro de nitrógeno de un día para otro. Rendimiento: 52.6 g, 78.4 moles%; HPLC: 99.64 área%.

Microanálisis: encontrado (teórico): %C: 61.60 (61.67); %H: 5.41 (5.49); %N: 8.44 (8.47); %S: 9.71 (9.70).

(iii)N,N-Bis(2-oxiranilmetil)bencenosulfonamida Agua (2.5 L, 10 vol.) seguida por epiclorohidrina (500 mL, 4 eq.) se agregaron a bencenosulfonamida (250 g, 1 eq.). Los reactivos se calentaron a 40°C. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (130 g en 275 mL de agua) de modo que la temperatura de la reacción permaneciera entre 40°C y 43 °C. Esto tomó aproximadamente 2 horas. (La tasa de adición de hidróxido de sodio necesita ser más lenta al comienzo de la adición que al final con el fin de mantenerla en el rango de temperatura establecido.) Después de concluida la adición de hidróxido de sodio, la reacción se agitó a 40°C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente de un día para otro. Se retiró el exceso de epiclorohidrina como un azeotropo de agua por destilación de vacío

69


(aprox. 40 mbar, temperatura interna 30°C), hasta que no destiló más epiclorohidrina. Se agregó diclorometano (1L) y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 minutos. Se dejó que se separan las fases (esto tomó 10 minutos aunque se obtienen fases totalmente claras luego de reposar de un día para otro). Las fases se separaron y la solución de diclorometano se utilizó en el subsiguiente paso más adelante.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, t, J 4.4), 3.10-3.22 (4H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

(iv) 5-Bencil-3,7-dihidroxi-1-fenilsulfonil-1,5-diazaciclooctano

IMS (2.5 L, 10 vol) se agregó a la solución de diclorometano de paso (iii) más arriba. La solución se destiló hasta que la temperatura interna alcanzó 70°C. Se recogieron aproximadamente 1250 mL de solvente. Se agregó más IMS (2.5 L, 10 vol) seguido por bencilamina (120 mL, 0.7 eq.) en una porción (no se observó exotermo), y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas (sin variación desde un punto de muestreo de 2 horas). Se agregó más bencilamina (15 mL) y la solución se calentó durante 2 horas más. El IMS se extrajo por destilación (aprox. 3.25 L) y se agregó tolueno (2.5 L). Se destiló más solvente (aprox. 2.4 L) y luego se agregó más tolueno (1 L). La temperatura de licuefacción era ahora de 110°C. Se recogieron 250 mL más de solvente a 110°C. Teóricamente, esto dejó el producto en aprox. 2.4 L de tolueno a 110°C. Esta solución se usó en el siguiente paso.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.80 (4H, m, ArH), 7.63-7.51 (6H, m, ArH), 7.30-7.21 (10H, ArH), 3.89-3.80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3.73 (2H, s, CH₂Ph(a)), 3.70 (2H, s, CH₂Ph(b)), 3.59 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.54 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.40 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.23 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.09-2.97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2.83 (2H, dd, CHHNBn(b)); 2.71 (2H, dd, CHHNBn(a)).

(Datos tomados de material purificado que comprendía una mezcla 1:1 de *trans*- (a), y *cis*-diol (b)).

70
X

(v) 3-Bencil-7-(fenilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

La solución de tolueno del paso previo (iv) más arriba se enfrió a 50°C. Se agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.2 L). Esto ocasionó una elevación de temperatura de 50°C a 64°C. Después de 10 minutos, se agregó ácido metanosulfónico (1 L) y la reacción se calentó a 110°C durante 5 horas. Seguidamente se destiló tolueno de la reacción; se recogieron 1.23 L. (Nótese que no debe permitirse que la temperatura interna sea más alta que 110°C en cualquier fase, pues de lo contrario se reducirá el rendimiento.) La reacción se enfrió entonces a 50°C y se aplicó un vacío para retirar el resto del tolueno. Calentando a 110°C y 650 mbar permitió que se retirara 0.53 L más. (Si el tolueno puede retirarse a una temperatura y presión inferior entonces es beneficioso.) La reacción se dejó enfriar luego a 30°C y se agregó agua deionizada (250 mL). Esto hizo subir la temperatura de 30°C a 45°C. Se agregó más agua (2.15 L) durante un tiempo total de 30 minutos de modo que la temperatura fuera menos de 54°C. La solución se enfrió a 30°C y seguidamente se agregó diclorometano (2 L). Con enfriamiento externo y agitación rápida, la mezcla de reacción se basificó agregando hidróxido de sodio acuoso (10 M, 2 L) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 38°C. Esto tomó 80 minutos. La agitación se detuvo y las fases se separaron en 3 minutos. Las capas se dividieron en partes. Se agregó IMS (2 L) a la solución de diclorometano y se inició la destilación. Se recogió solvente (2.44 L) hasta que la temperatura de licuefacción alcanzó 70°C. Teóricamente, esto dejó el producto en 1.56 L de IMS. La solución se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente de un día para otro con agitación lenta. El producto sólido que se precipitó se filtró y se lavó con IMS (0,5 L) para producir un producto de color marrón que, al secarse a 50°C, en vacío, arrojó 50.8 g (8.9% en 3 pasos). Se disolvieron 20.0 g de este producto en acetonitrilo (100 mL) a reflujo para producir una solución amarillo pálido. Luego de enfriar a temperatura ambiente, los cristales que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (100 mL). El producto se secó

21
22
23

in vacuo a 40°C durante 1 hora para producir 17.5 g (87%) del compuesto del sub-título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.23 (10H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.46 (2H, s), 2.91 (2H, d), 2.85 (2H, dd), 2.56 (2H, dd)

(vi) 3-Bencil-9-oxa-3,7-dia2abicyclo[3.3.1]nonano x 2 HCl

Ácido bromhídrico concentrado (1.2 L, 3 rel. vol.) se agregó a 3-bencil-7-(fenilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano sólido (400 g, véase paso (v) más arriba) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. El sólido se disolvió en el ácido a 95°C. Después de calentar la reacción durante 8 horas, el análisis HPLC mostró que la reacción estaba completa. Los contenidos se enfriaron a temperatura ambiente. Se agregó tolueno (1.2 L, 3 rel. vol.) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se suspendió la agitación y las fases se dividieron en partes. Se descartó la fase de tolueno junto con una pequeña cantidad de material interfacial. La fase ácida se regresó al recipiente de reacción original y se agregó hidróxido de sodio (10 M, 1.4 L, 3.5 rel. vol.) en una porción. La temperatura interna se elevó de 30°C a 80°C. Se verificó el pH para garantizar que fuera >14. Se agregó tolueno (1.6 L, 4 rel. vol.) y la temperatura cayó de 80°C a 60°C. Luego de agitar vigorosamente durante 30 minutos, las fases se dividieron en partes. Se descartó la capa acuosa junto con una pequeña cantidad de material interfacial. Se regresó la fase de tolueno al recipiente de reacción original, y se agregó 2-propanol (4 L, 10 rel. vol.). La temperatura se ajustó a entre 40°C y 45°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (200 mL) durante 45 minutos de modo que la temperatura permaneciera a entre 40°C y 45°C. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se enfrió a 7°C. El producto se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (0.8 L, 2 vol rel.), se secó por succión y luego se secó aún más en un horno de vacío a 40°C. Rendimiento = 297 g (91%).

72


^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + 4$ gotas D_2O): δ 2.70 (br d, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.47 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H). API MS: $m/z = 219$ $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$.

(vii) 3,3-Dimetil-1-[9-oxa-7-(fenilmetil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-butanona

Agua (500 mL, 5 vol.) seguida por 1-cloropinacolona (45.8 mL, 1 eq.) se agregaron a bicarbonato de sodio (114.2 g, 4 eq.). Una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonana x 2 HCl (100.0 g; véase paso (vi) más arriba) en agua (300 mL, 3 vol.) se agregó lentamente, de modo que se controlara la evolución de dióxido de carbono (20 mins.). La mezcla de reacción se calentó a 65 a 70°C durante 4 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó diclorometano (400 mL, 4 vol.) y, después de agitar durante 15 minutos, las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (400 mL, 4 vol.) y se combinaron los extractos orgánicos. La solución se destiló y se recogió solvente (550 mL). Se agregó etanol (1 L) y se continuó la destilación. Se recogió más solvente (600 mL). Se agregó etanol (1 L) y se continuó la destilación. Se recogió más solvente (500 mL) (la temperatura de licuefacción era ahora 77°C). Esta solución (que contenía teóricamente 1150 mL de etanol) se usó directamente en el siguiente paso.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (9H, s), 2.01-2.59 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 7.26 (2H, d, J 7.6), 7.33 (1H, dd, J 7.6, 7.6), 7.47 (2H, d, J 7.6).

(viii) 3,3-Dimetil-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-butanona

Paladio sobre carbón vegetal (44 g, 0.4. eq. en peso de 61% catalizador húmedo, Johnson Matthey Tipo 440L) se agregó a la solución de etanol del paso anterior (vii) más arriba. La mezcla se hidrogenó a 4 bares. La reacción se consideró completa después de 5 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con etanol (200 mL). Los filtrados combinados de etanol se usaron/pueden ser usados en paso (ix) más adelante. El análisis de

73 

solución proporcionó 61.8 g de producto del título en etanol (teóricamente 1.35 L; medido 1.65 L). Una porción del producto se aisló y purificó. Se realizó análisis en el producto purificado.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.17 (9H, s), 2.69 (2H, dt, *J* 11.4, 2.4), 2.93 (2H, d, *J* 10.8), 3.02 (2H, d, .713.8), 3.26 (2H, s), 3.32 (2H, dt, *J* 14.1), 3.61 (2H, brs).

Esta reacción puede llevarse a cabo igualmente usando una relación de peso más baja de catalizador con respecto al material bencilado. Esto puede lograrse de varias maneras diferentes, por ejemplo usando diferentes catalizadores (tales como Pd/C con una carga de metal diferente de la del catalizador Tipo 440L empleado más arriba, o Rh/C) y/o mejorando las propiedades de transferencia de masa de la mezcla de reacción (el experto apreciará que puede obtenerse una transferencia de masa mejorada, por ejemplo, realizando la hidrogenación en una escala mayor que la descrita en la reacción anterior). Usando tales técnicas, la relación de peso de catalizador a material inicial puede reducirse por debajo de 4:10 (por ejemplo 5 entre 4:10 y 1:20.).

(ix) Compuesto A, sal monohidrato de ácido bencenosulfónico

Método 1

Carbonato de potasio (56.6 g, 1.5 equiv) y 3-(4-cianoanilino)propil-4-metilbencenosulfonato (véase paso (ii) más arriba, 90.3 g, 1 equiv) se agregaron a una solución de etanol de 3,3-dimetil-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-butanona (véase paso (viii) más arriba; 61.8 g de análisis en 1.65 L). La reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. Un análisis mostró que quedaba algún reactivo (8.3 g), de modo que se agregó más 3-(4-cianoanilino)propil-4-metilbencenosulfonato (12.2 g), y el resultante se calentó a 80°C durante 4 horas. Se destiló solvente (1.35 L), luego se agregó acetato de *iso*-propilo (2.5 L). Se retiró solvente (2.51 L). Se agregó acetato de *iso*-propilo (2.5 L). Se retiró solvente (0.725 L). La

74/11

temperatura interna estaba ahora en 88°C. Se retiró solvente (0.825 L), dejando el producto como una solución de acetato de *iso*-propilo (teóricamente en 2.04 L). Luego de enfriar a 34°C, se agregó agua (0.5 L). Se presentó una suspensión negra, posiblemente de Pd, en la mezcla. El pH de la fase acuosa fue 11. Se agregó hidróxido de sodio (1 M, 0.31 L), de modo que la temperatura fuera menos de 25°C, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. El pH de la fase acuosa fue 12. Las fases se separaron y la fase acuosa se descartó. Se agregó más agua (0.5 L), y las fases se separaron. La fase acuosa se descartó. La solución de éster restante se filtró para retirar partículas suspendidas, y el filtrado se completó entonces a exactamente 2 L. La solución se dividió entonces en partes de 2 x 1 L.

(Con el fin de evitar producir producto del sub-título que incluya un alto contenido de paladio, puede llevarse a cabo el siguiente tratamiento: resina Deloxan® (12.5 g, 25 % en peso) se agregó a la solución de la base libre (1 L), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 5 horas. La solución se enfrió entonces a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 días. La resina se retiró por filtración.)

Se realizó un análisis para calcular la cantidad requerida de ácido bencenosulfónico, para fabricar la sal de bencenosulfonato.

Una solución de ácido bencenosulfónico (20.04 g, 1 eq., asumiendo que é ácido era monohidrato puro) en acetato de *iso*-propilo (200 mL) se agregó durante 5 minutos (mejor agregar lentamente, si es posible) con agitación vigorosa a la solución de la base libre (1 L) y se formó un precipitado amarillo pálido. La temperatura se elevó de 18°C a 22°C. Después de 10 minutos, la mezcla se enfrió a 10°C y el producto se recogió por filtración. El producto se lavó con acetato de *iso*-propilo (250 mL), se aspiró en seco sobre el filtro, luego se secó bajo vacío a 40°C durante 2 días para producir 59.0 g (61% de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano x 2HCl).

(La sal de bencenosulfonato crudo se preparó alternativamente por la adición de una solución 70% (p/p) acuosa de ácido bencenosulfónico a una solución etanólica de la base libre.)

El producto crudo del sub-título se aísla como monohidrato.

Etanol (500 mL) y agua (250 mL) se agregaron al compuesto crudo del sub-título (50.0 g). La solución se calentó a 75°C. Todo el material se disolvió a 55°C. La solución se mantuvo a 75°C durante 5 minutos, luego se enfrió a 5°C durante 1 hora. La precipitación se inició a 18°C. La solución fría se filtró y el filtrado se lavó con etanol:agua (2:1; 150 mL), se aspiró en seco sobre el filtro, y luego se secó *in vacuo* a 40°C para producir el producto puro del sub-título (41.2 g, 82%).

(Esta recristalización puede llevarse a cabo con volúmenes mayores de solvente si es necesario para ajustar los recipientes de reacción, por ejemplo EtOH : agua 2:1,45 vol. (produjo 62% recuperación)
EtOH: agua 6:1,35 vol. (produjo 70% recuperación).)

El producto del sub-título se aisló como el monohidrato luego de la rescristalización (según se determinó por difracción de rayos X en cristal simple).

Método 2

(a) 3-(4-Cianoanilino)propil bencenosulfonato

A la solución de 4-[(3-hidroxipropil)amino]benzonitrilo (de paso (i) Alternativa 3 más arriba, asumidos 43.65 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (360 mL volumen de solución total) se agregó, secuencialmente, trietilamina (52 mL, 37.60 g, 371.55 mmol, 1.5 eq) y clorhidrato de trimetilamina (11.89 g, 123.85 mmol, 0.5 eq) en una porción. La solución amarilla se enfrió a -20°C (usando un baño acetona/hielo seco o



una placa fría), y se trató con una solución de cloruro de bencenosulfonilo (32 mL, 43.74 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (220 mL, 5 volúmenes con respecto al cianoalcohol) *vía* un embudo goteador que equilibrara la presión. La solución se agregó en partes de modo que la temperatura interna no excediera -14°C. La adición tomó 25 minutos en completarse. La mezcla se agitó entonces durante 35 minutos a entre -15 y -10°C. Se agregó agua (365 mL) y la temperatura se elevó a 10°C. La mezcla volvió a enfriarse a 0°C y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica (volumen 570 mL) se recogió y destiló a presión atmosférica para retirar DCM (450 mL, temperatura del recipiente 40-42°C, temperatura de licuefacción del alambique 38-39°C). Se agregó etanol (250 mL), y la solución se dejó enfriar a por debajo de 30° C antes de conectar el vacío. Se retiró más solvente (se recogieron 40 mL, presión 5.2 kPa (52 mbar), las temperaturas del recipiente y de licuefacción del alambique fueron 21-23°C), y el producto salió gradualmente de la solución. En este punto se detuvo la destilación, y se agregó más etanol (50 mL). La mezcla se calentó (baño de agua caliente a 50°C) a 40°C para disolver todo el sólido, y se agregó agua (90 mL) lentamente *via* un embudo goteador. La solución se agitó lentamente a temperatura ambiente (20°C) de un día a otro (15 horas), tiempo en el cual había cristalizado algún producto. La mezcla se enfrió a -5°C (baño de hielo/metanol) y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos antes de recoger el sólido amarillo pálido por filtración. El sólido se lavó con una mezcla etanol/agua (42 mL EtOH, 8 mL H₂O), y se secó por succión durante 30 minutos antes de secar a peso constante en el horno de vacío (40°C, 72 horas). La masa de producto crudo obtenido fue 47.42 g (149.9 mmoles, 60%). Se agregó etanol (160 mL, 8 volúmenes) al producto crudo (20.00 g, 63.22 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 40°C usando un baño de agua caliente. Al alcanzar esta temperatura, todo el sólido se había disuelto para producir una solución amarilla, clara. Se agregó agua (60 mL, 3 volúmenes) gota a gota durante un período de 10 minutos, mientras que la temperatura interna se mantuvo en el rango 38-41°C. Se retiró el baño de agua, y la solución se dejó enfriar

77


a 25°C durante 40 minutos, tiempo en el cual había empezado la cristalización. La mezcla se enfrió a -5°C durante 10 minutos, luego se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos más. El sólido amarillo pálido se recogió por filtración, se secó por succión durante 10 minutos, luego se secó a peso constante en un horno de vacío (40° C, 15 horas). La masa del compuesto del sub-título obtenido fue 18.51 g (58.51 mmol, 93% (a partir del producto crudo)).

(b) Compuesto A, sal monohidrato de ácido bencenosulfónico

A una solución de etanol (volumen total 770 mL, aprox. 20 volúmenes con respecto a la amina) de 3,3-dimetil-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-butanona (asumidos 34.97 g (verificada por análisis), 154.5 mmol, 1.0 eq; véase paso (viii) más arriba) se agregó 3-(4-cianoanilino)propilbencenosulfonato (49.05 g, 154.52 mmol, 1.0 eq; véase paso (a) más arriba) en una porción. La mezcla resultante se calentó a 74°C durante 6 horas, luego se agitó a temperatura ambiente (20°C) durante 65 horas (durante el fin de semana; el experto apreciará que la reacción tendrá éxito igualmente sin esta agitación prolongada a temperatura ambiente). Se retiró etanol (370 mL), y se agregó agua (200 mL) (esto produjo una mezcla 2:1 EtOH:H₂O, volumen total 600 mL). Al agregar el agua, la temperatura del recipiente cayó de 80°C a 61 °C. La solución se volvió a calentar a 70°C, luego se dejó enfriar naturalmente a temperatura ambiente de un día a otro (19 horas), mientras se agitaba lentamente. Se observó un sólido en esta fase. La mezcla se enfrió a 0°C y luego se agitó a esta temperatura durante 15 minutos antes de recoger el sólido blancuzco por filtración. El sólido se lavó con una mezcla 2:1 fría de etanol:agua (150 mL), se secó por succión durante 1.25 horas, luego se secó al horno (40°C, 20 horas). La masa de producto crudo obtenido fue 57.91 g (103.3 mmol, 60%).

Se encontró que el producto crudo era 98-47% puro (como se determinó por análisis de HPLC), y se recrystalizó (usando el procedimiento detallado a

78
7/

continuación) para producir el compuesto del sub-título en una pureza de 99.75% (84% recuperación).

Procedimiento de Recristalización:

Etanol (562 mL) y agua (281 mL) se agregaron al producto crudo obtenido más arriba (56.2 g). La solución se calentó a 75°C. Todo el material se disolvió a 55°C. La solución se mantuvo a 75°C durante 5 minutos, antes de enfriarla a 5°C durante 1.5 horas. Se inició precipitación a 35°C. La solución fría se filtró y el precipitado recogido se lavó con etanol: agua (2:1, 168 mL). El material sólido se aspiró en seco en el filtro, antes de secarse *in vacuo* a 40°C para producir producto (47.1 g, 84%).

(x) Compuesto A (base libre)

Método I

Sal de bencenosulfonato crudo (50.0 g, 1.0 equiv, de paso (ix) más arriba; Método 1) se agregó a hidróxido de sodio acuoso (1M, 500 mL) lavando con diclorometano (1.0 L, 20 vol). La mezcla combinada se agitó durante 15 minutos. Seguidamente se separaron las capas y se dejó una pequeña cantidad de material interfacial con la capa acuosa superior. Se agregó etanol (500 mL, 10 vol) a la solución de diclorometano y a continuación se retiró el solvente por destilación (1.25 L). La temperatura de licuefacción del alambique estaba ahora en 78°C. La solución se dejó enfriar a por debajo de reflujo y se agregó etanol (250 mL, 5 vol.). Se retiró solvente (250 mL). Esta solución caliente se diluyó con etanol a 890 mL, 17.8 vol. (25 vol. asumiendo 100% conversión a base libre). Después de calentar a reflujo la solución se enfrió lentamente. A 5°C se agregó una semilla del compuesto del título. Comenzó la cristalización y la mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos. El producto se recogió por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 mL, 2x1 vol.). El producto se secó entonces en un horno de vacío a 40°C durante 60 horas para producir un polvo blancuzco (26.3 g; 74%).

② 79

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.82 (2H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.47 (2H, m), 4.11-4.07 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.36-3.33 (4H, m), 3.26 (2H, t), 3.12 (2H, d), 2.90 (2H, d), 2.28-2.21 (2H, m), 1.06 (9H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24.07, 26.38, 41.52, 43.52, 56.17, 56.47, 63.17, 68.46, 96.61, 111.64, 121.03, 133.43.

MS (ES): $m/z = 385.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Método II

Una mezcla de 4- $\{[3-(9\text{-oxa-3,7-diazabicyclo}[3.3.1]\text{non-3-il})\text{propil}]\text{amino}\}$ -benzonitrilo (véase Preparación B(I)(vi) más abajo; 5.73 g, 0.02 mol), K_2CO_3 (11.05 g, 0.08 mol) en MeCN (300 mL) se trató con 1-cloropinacolona (4.44 g, 0.032 mol). La mezcla se agitó a 50°C de un día para otro antes de agregar DCM y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó entonces con una mezcla de DCM y MeCN antes de que el solvente se evaporara del filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo una gradiente de acetato de etilo: metanol: metanol amoniacal (95:5:0 a 95:0:5), para producir el compuesto del título (5.8 g, 73.9%).

Preparación B(I)

Preparación de Compuesto B (Método I)

(i) *tert*-butil 2-bromoetilcarbamato

Bicarbonato de sodio (6.15 g, 0.073 mol) y di-*t*-butil dicarbonato (11.18 g, 0.051 mol) se disolvieron en una mezcla de H_2O (50 mL) y diclorometano (150 mL), luego se enfriaron a 0°C. Se agregó hidrobromuro de 2-bromoetilamina (10.0 g, 0.049 mol) lentamente como un sólido, y la reacción se agitó de un día para otro a 25°C. La capa de diclorometano se separó, se lavó con H_2O (200 mL) y se lavó con una solución sulfato hidrogenado de potasio (150 mL, pH = 3.5). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El aceite crudo se cromatografió en gel

80
2

de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar 7.87 g (72%) del compuesto del sub-título como un aceite incoloro, claro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.98 (bs, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

API-MS: ($\text{M}+1-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) 126 m/z

(ii) 3-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano x 2 HCl

Ésta es una preparación alternativa a la descrita en Preparación A(vi) más arriba. Un matraz de tres cuellos, de 3L, se equipó con un agitador magnético, un termómetro y un condensador de reflujo. Se agregó ácido bromhídrico acuoso (48%, 0.76 L, 4.51 mol) a 3-bencil-7-(fenilsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonato sólido (190 g, 0.53 mol, véase Preparación A(v) más arriba) y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno. El sólido disolvió a 90°C. Después de calentar la mezcla durante 12 horas, el análisis GC mostró que la reacción estaba completa. Se enfriaron los contenidos a temperatura ambiente. Se agregó tolueno (0.6L) y la mezcla se agitó durante unos cuantos minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se regresó al recipiente de reacción original y se agregó hidróxido de sodio acuoso (10M, 0.85 L, 8.5 mol) en una porción. La temperatura interna se elevó a 80°C y la mezcla fue fuertemente básica. Se agregó tolueno (0.8 L) cuando la temperatura interna cayó a 55°C. Después de agitar vigorosamente durante 30 minutos, se separó la fase de tolueno y se regresó al recipiente de reacción original. Se agregó 2-propanol (1.9 L) y la temperatura interna se ajustó a entre 40°C y 50°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (hasta [que se volvió] acídica) a una tasa tal para mantener la temperatura entre 40°C y 50°C. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se enfrió a 7°C. El polvo blanco se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (0.4 L), se secó inyectando aire a través de la mezcla durante diez minutos, y seguidamente se secó aún más en un horno de vacío a 40°C. Rendimiento: 130 g (84%).

81
Z
B

(iii) *tert*-Butil 7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato clorhidrato

Un matraz de tres cuellos, de 5L, se equipó con un agitador de pie, un termómetro y un burbujeador de nitrógeno. Agua (1.4 L), diclorometano (1.4 L), bicarbonato de sodio (150 g, 1.79 mol) y 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano x 2 HCl (130 g, 0.447 mol, de paso (ii) más arriba) se cargaron todos en orden. La mezcla se agitó rápidamente durante diez minutos y en seguida se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (0.113 L, 0.491 mol) lentamente. La mezcla se agitó rápidamente durante tres horas a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 160 g de un sólido blancuzco. El sólido blancuzco se cargo en un matraz de tres cuellos, de 3L, equipado con un agitador de pie, un termómetro y un embudo de adición. Se cargó acetato de etilo (0.6 L) y la solución clara se enfrió a -10°C. Una solución de HCl en dioxano (4 M) se agregó gota a gota hasta que el pH fue menos de 4. Se precipitó la sal clorhidrato y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (0.1 L), y se secó de un día para otro en un horno de vacío. El producto cristalino blanco pesó 146 g (92% rendimiento).

(iv) *tert*-butil 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato clorhidrato

Sal clorhidrato de paso (iii) más arriba (146 g, 0.411 mol) y 20% Pd(OH)₂-C (7.5 g) se cargaron en una botella de hidrogenador Parr. Se agregó methanol (0.5 L) y la botella se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a 3.5 bar. La reacción se monitoreó por análisis GC y se encontró que era completa después de una hora. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto cristalino blancuzco. El producto crudo se disolvió en acetonitrilo caliente (1.2 L), y luego se filtró estando aún caliente. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (1.2 L). La solución clara se dejó reposar de un día para otro a temperatura ambiente. La primera recolección de cristales se recogió y secó bajo vacío

82
2h

para proporcionar 52 g del compuesto del sub-título como un sólido blanco. El filtrado se concentró casi a sequedad, luego se disolvió en acetonitrilo caliente (0.4 L), y se diluyó con acetato de etilo (0.4 L). Se obtuvo una segunda cosecha de cristales (38 g) luego de enfriar la solución a 10°C. Las dos cosechas se encontraron comparables mediante análisis GC y análisis ¹NMR. Rendimiento combinado: 90 g (83%).

(v) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo
[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

La sal clorhidrato de *tert*-butil 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (véase paso (iv) más arriba; 1.1 g, 4.15 mmol) se mezcló con MeCN (46 mL), agua (2.5 mL) y K₂CO₃ (3.5 g, 25 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas antes de agregar CHCl₃ y la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró *in vacuo* para producir 0.933 g de la base libre. Ésta se mezcló entonces con 3-(4-cianoanilino)propil 4-metilbencenosulfonato (véase Preparación A(ii) más arriba; 2.1 g, 6.2 mmol) y K₂CO₃ (0.86 g, 6.2 mmol) en MeCN (18 mL). La mezcla resultante se agitó de un día para otro a 60°C antes de concentrarse *in vacuo*. El residuo se trató con DCM (250 mL) y 1 M NaOH (50 mL). Las capas se separaron y la capa DCM se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso, antes de secarse (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto se purificó por cromatografía de destello, eluyendo con una gradiente de tolueno : acetato de etilo : trietilamina (2:1:0 a 1000:1000:1), para producir 1.47 g (91%) del compuesto del sub-título.

(vi) 4-{[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3il)propil]amino}
benzonitrilo

El compuesto del sub-título se obtuvo en 96% rendimiento usando un procedimiento análogo a los descritos en Preparaciones C(v) y D(iii) más adelante, usando *tert*-butil 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (de paso (v) más arriba).

8
AB**(vii) Compuesto B**

A una solución de *tert*-butil 2-bromoetilcarbamato (4.21 g, 0.019 mol; véase paso (i) más arriba) en DMF (65 mL) se agregó 4-{[3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propil]amino}benzonitrilo (véase paso (vi) más arriba, 4.48 g, 0.016 mol) y trietilamina (3.27 mL, 0.024 mol). La mezcla se agitó de un día para otro a 35°C y seguidamente se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (80 mL) y se lavó con cloruro de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El aceite rojo-marrón crudo se cromatografió (x2) en gel de sílice eluyendo con cloroformo: metanol: NH₄OH concentrado (9:1:0.02) para proporcionar 3.75 g (56%) del compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.64-6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.94 (bs, 2H), 3.2-3.1 (m, 4H), 3.01 (bs, 4H), 2.47-2.59 (m, 8H), 1.90 (bs, 2H), 1.39 (s, 9H)

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 158.5, 134.7, 121.9, 113.2, 97.7, 80.3, 69.2, 58.8, 58.1, 57.5, 57.3, 41.9, 38.3, 28.9, 26.2.

API-MS: (M+1) = 430 m/z

Preparación B(II)**Preparación de Compuesto B (Método II)****(i) Ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster****Alternativa 1****(a) 2-(*tert*-Butiloxicarbonilamino)etil tosilato**

Una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (28.40 g, 148 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó gota a gota durante 30 minutos a 0°C a una mezcla de *tert*-butil *N*-(2-hidroxietil)carbamato (20 g, 120 mmol), trietilamina (18.80 g, 186 mmol) y cloruro de trimetilamonio (1.18 g, 12.4

84
25

mmol) en diclorometano (120 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, luego se filtró, lavando con diclorometano (100 mL). El filtrado se lavó con 10% ácido cítrico (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y luego se agregó lentamente *iso*-hexano (160 mL). La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y luego se filtró. El sólido recogido se lavó con *iso*-hexano (240 mL) para producir el compuesto del sub-título como un polvo incoloro (25 g, 64%).

m.p. (punto de fusión) 64-66°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 2.45 (3H, s), 3.38 (2H, q), 4.07 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 7.34 (2H, d), 7.87 (2H, d).

MS: m/z = 216 (MH⁺ (316)-Boc).

(b) Ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico tert-butil éster

Una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato (véase Preparación A(vi) más arriba; 10 g, 34 mmol) en agua (25 mL) se agregó lentamente a una solución de bicarbonato de sodio (10 g, 119 mmol) en agua 10 mL). Se agregó más agua (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó una solución de 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)etil tosilato (véase paso (a) más arriba; 11.92 g, 37 mmol) en tolueno (40 mL). Esta mezcla se calentó entonces a 65-70 °C durante 7 horas antes de agitar a temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se volvió a calentar 50°C y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (40 mL) a 50°C. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (25 mL). Los solventes se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de aceite y sólido (13 g, >100%). Se agregaron acetato de etilo (50 mL) y ácido cítrico (10%, 25 mL) a una porción del sólido oleoso (5 g, 138

85
86

mmol). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó nuevamente con ácido cítrico (10%, 20 mL). Las capas acuosas se combinaron y trataron con bicarbonato de sodio sólido hasta volverse neutras. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título como un semi-sólido incoloro, que solidificó completamente cuando se almacenó en el refrigerador (4.68 g, 93%).

m.p. 58-60°C.

¹H-NMR. (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.38-2.57 (4H, m), 2.6-2.68 (2H, m) 2.75-2.85 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.26 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.17 1H, bs) 7.2-7.4 (5H, m).

MS:m/z=362 (MH⁺).

Alternativa 2

(a) 3-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil

propionamida

Trietilamina (3.60 g, 35.7 mmol) se agregó lentamente a una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato (véase Preparación A(vi) más arriba; 5 g, 17 mmol) en etanol (50 mL). Se agregó acrilamida (1.34 g, 18 mmol) a esta mezcla, la cual se calentó luego a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida. Se agregaron agua (50 mL) e hidróxido de sodio (1 M, 150 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir un sólido incoloro. Éste se recrystalizó a partir de acetato de etilo (50 mL) para producir el compuesto del sub-título (3.80 g, 76%).

m.p. 157-159°C.

86

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.39 (2H, t), 2.42-2.61 (6H, m), 2.82-2.95 (4H, m), 3.39 (2H, s), 3.91 (2H, bs), 5.07 (1H, bs), 7.18-7.21 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 9.5 (1H, bs).

MS: $m/z=290(\text{MH}^+)$.

(b) Ácido [2-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster

N-Bromosuccinimida (6.0 g, 33 mmol) se agregó en partes durante 1 minuto a una solución de 3-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]-propionamida (véase paso (a) más arriba; 5 g, 12 mmol) en *tert*-butóxido de potasio en *tert*-butanol (1 M, 81 mL) y *tert*-butanol (20 mL). La mezcla se calentó entonces a 60-65°C durante 30 minutos. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y a continuación se agregó agua (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron (lavando la torta de filtro con acetato de etilo (50 mL)) y luego se concentró el filtrado bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título como un aceite café (6.5 g, >100%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.4-2.58 (4H, m), 2.58-2.7 (2H, m) 2.75-2.91 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.28 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.19 (1H, bs) 7.2-7.42 (5H, m).

MS: $m/z=316(\text{MH}^+)$.

Alternativa 3

(a) 3 -Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonano

Todos los volúmenes y equivalentes se miden con respecto a la cantidad de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato (véase Preparación A(vi) más arriba) utilizada. Tolueno (420 mL, 7 volúmenes) e hidróxido de sodio acuoso solución (2M, 420 mL, 7 volúmenes, 4.0 eq) se agregaron a 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato (60.07 g, 206.03 mmoles, 1.0 eq., véase Preparación A(vi) más arriba). La mezcla se agitó bajo nitrógeno, se calentó a 60°C y se mantuvo a esta

87
87

temperatura durante 30 minutos tiempo en el cual se habían formado dos capas claras. Se retiró la capa acuosa inferior, y el tolueno solución del compuesto del sub-título (base libre) se secó por medios azeotrópicos a presión atmosférica (volumen total de solvente retirado = 430 mL; volumen total de tolueno agregado = 430 mL), luego se concentró a un volumen de 240 mL (4 volúmenes). Análisis de Karl Fischer en esta fase mostró 0.06% agua en la solución. La solución seca del compuesto del sub-título (teóricamente 44.98 g, 206.03 mmoles, 1.0 eq) se usó como tal en un paso subsiguiente.

(b) 2-(ter-Butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato

Trietilamina (65 mL, 465.3 mmoles, 1.5 eq) se agregó en una porción a una solución de *tert*-butil *N*-(2-hidroxietil)carbamato (50.11 g, 310.2 mmoles, 1.0 eq.) en diclorometano (250 mL, 5 volúmenes). La solución se enfrió a -10°C y se agregó clorhidrato de trimetilamina (14.84 g, 155.1 mmoles, 0.5 eq.) en una porción. La mezcla resultante se enfrió aún más a -15°C, se agitó durante 5 minutos, luego se trató con una solución de cloruro de mesitilenosulfonilo (74.74 g, 341.2 mmoles, 1.1 eq) en diclorometano (250 mL, 5 volúmenes), durante 28 minutos tal que la temperatura interna permaneciera por debajo de -10°C. Una vez completa la adición se había formado un precipitado y la mezcla se agitó a -10°C durante otros 30 minutos. Se agregó agua (400 mL, 8 volúmenes) y todo el precipitado se disolvió. La mezcla se agitó rápidamente durante 5 minutos, y entonces las dos capas se separaron. Se llevó a cabo un intercambio de solvente de diclorometano a *iso*-propanol por destilación a presión reducida. Se retiró solvente (450 mL) y se sustituyó con *iso*-propanol (450 mL) (presión inicial fue 450 mbares, b.p. (punto de ebullición) 24°C; presión final fue 110 mbares, b.p. 36°C). Al final de la destilación, se retiró solvente (150 mL) para bajar el volumen a 350 mL (7 volúmenes con respecto a la cantidad de *tert*-butil *N*-(2-hidroxietil)carbamato utilizado). La solución se enfrió a 25°C, entonces se agregó agua (175 mL) lentamente con agitación, ocasionando que gradualmente la solución se tornara turbia. En esta fase no

88
*
S

se había precipitado sólido. Se agregó más agua (125 mL), y empezó a formarse un precipitado sólido después de que se habían agregado alrededor de 75 mL. La temperatura interna se elevó de 25°C a 31°C. La mezcla se agitó lentamente y se enfrió a 7°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con *iso*-propanol : agua (1:1, 150 mL) y se secó *in vacuo* a 40°C durante 21 horas para producir el compuesto del sub-título como un sólido cristalino blanco (92.54 g, 87%).

m.p. 73.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s) 3.40 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s).

(c) Ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster, sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico

Una solución caliente (28°C) de 2-(*tert*-butiloxycarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (70.93 g, 206.03 mmoles, 1.0 eq, véase paso (b) más arriba) en tolueno (240 mL, 4 volúmenes) se agregó a una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (44.98 g, 206.03 mmoles, 1.0 eq.) en tolueno (240 mL, 4 volúmenes) (véase paso (a) más arriba). La solución resultante se agitó rápidamente bajo nitrógeno, con calentamiento a 68°C durante 8 horas. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 84 horas. Se había formado un precipitado sólido blanco en una solución amarillo pálida. La mezcla se enfrió a +9°C, y el compuesto del sub-título se recogió por filtración. El recipiente de reacción se lavó con tolueno (100 mL) y se agregó al filtro. La torta de filtro se lavó con tolueno (150 mL). El producto sólido blanco se secó por succión durante 15 minutos, luego se secó a peso constante *in vacuo* a 40°C durante 23 horas. El rendimiento del compuesto del sub-título obtenido fue 79.61 g, 141.7 mmoles, 69%. El filtrado combinado y los lavados (670 mL) se lavaron con solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 200 mL, 3.3 volúmenes). La mezcla se calentó a 60°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos con agitación rápida. Entonces las dos capas se separaron. La solución de tolueno se concentró a 200 mL por destilación de vacío (bp 50-

89
40

54°C a 650-700 mbares; bp 46°C a 120 mbares al final). A medida que progresó la destilación, la solución se hizo turbia debido a la formación del compuesto del sub-título. Se asumió que 20% de la cantidad original de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano permaneció en el filtrado, y así se agregó 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (14.20 g, 41.21 mmoles, 0.2 eq) extra en una porción (cargado como un sólido en lugar de cómo una solución en tolueno). La solución turbia se calentó a 67°C durante 8 horas con agitación rápida, y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 11 horas. La mezcla se enfrió a +8°C, y el compuesto del sub-título se recogió por filtración. El recipiente de reacción se lavó con más tolueno (2 x 30 mL), y se agregó al filtro. El producto sólido blanco se secó por succión durante 15 minutos, entonces se secó a peso constante *in vacuo* a 40°C durante 7 horas. El rendimiento del compuesto del sub-título fue 23.25 g, 41.39 mmoles, 20%. El rendimiento combinado del compuesto del sub-título (un sólido blanco) fue 102.86 g, 183.11 mmoles, 89%.

m.p. 190-190.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74 (2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m).

(c) Ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster, sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico

Una solución caliente (28°C) de 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (70.93 g, 206.03 mmoles, 1.0 eq, véase paso (b) más arriba) en tolueno (240 mL, 4 volúmenes) se agregó a una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (44.98 g, 206.03 mmoles, 1.0 eq.) en tolueno (240 mL, 4 volúmenes) (véase paso (a) más arriba). La solución resultante se agitó rápidamente bajo nitrógeno, con calentamiento a 68°C durante 8 horas. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 84 horas. Se había formado un precipitado sólido blanco en una solución amarillo pálida. La mezcla se enfrió a +9°C, y el compuesto del sub-título se recogió por filtración. El recipiente de reacción se lavó con

90
H

tolueno (100 mL) y se agregó al filtro. La torta de filtro se lavó con tolueno (150 mL). El producto sólido blanco se secó por succión durante 15 minutos, luego se secó a peso constante *in vacuo* a 40°C durante 23 horas. El rendimiento del compuesto del sub-título obtenido fue 79.61 g, 141.7 mmoles, 69%. El filtrado combinado y los lavados (670 mL) se lavaron con solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 200 mL, 3.3 volúmenes). La mezcla se calentó a 60°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos con agitación rápida. Entonces las dos capas se separaron. La solución de tolueno se concentró a 200 mL por destilación de vacío (bp 50-54°C a 650-700 mbares; bp 46°C a 120 mbares al final). A medida que progresó la destilación, la solución se hizo turbia debido a la formación del compuesto del sub-título. Se asumió que 20% de la cantidad original de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano permaneció en el filtrado, y así se agregó 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (14.20 g, 41.21 mmoles, 0.2 eq) extra en una porción (cargado como un sólido en lugar de cómo una solución en tolueno). La solución turbia se calentó a 67°C durante 8 horas con agitación rápida, y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 11 horas. La mezcla se enfrió a +8°C, y el compuesto del sub-título se recogió por filtración. El recipiente de reacción se lavó con más tolueno (2 x 30 mL), y se agregó al filtro. El producto sólido blanco se secó por succión durante 15 minutos, entonces se secó a peso constante *in vacuo* a 40°C durante 7 horas. El rendimiento del compuesto del sub-título fue 23.25 g, 41.39 mmoles, 20%. El rendimiento combinado del compuesto del sub-título (un sólido blanco) fue 102.86 g, 183.11 mmoles, 89%.

m.p. 190-190.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74 (2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m).

91
92

(ii) Ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster

Método 1: Bicarbonato de sodio (0.058 g, 0.069 mmol) y 5% Pd/C (0-250 g, pasta Tipo 440 Johnson Matthey) se agregaron a una solución de ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster (véase paso (i). Alternativa 1 más arriba; 1 g, 2.77 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla se hidrogenó entonces a 500 kPa (5 bares) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y luego se lavó con etanol (20 mL). La solución se concentró bajo presión reducida para producir aceite. Éste se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con hidróxido de sodio (1 M, 10 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título como un sólido amarillo (0.67 g, 87%).

m.p. 91-93°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.58-2.65 (2H, m) 2.95-3.06 (4H, m), 3.2-3.38 (4H, m), 3.64 (2H, bs), 4.65 (1H, bs). MS:m/z = 272(MH⁺).

Método 2: Ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]-carbámico *tert*-butil éster, sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico (320 g, 1.0 mol eq, 1.0 volumen/peso relativo, véase paso (i), Alternativa 3 más arriba), tolueno (640 mL, 2.0 vol) e hidróxido de sodio acuoso (1M, 1.6 L, 5.0 vol) se agitaron juntos durante 15 minutos y entonces se separaron las capas. La capa orgánica, que contenía ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster, se diluyó con etanol (690 mL, 2.16 vol) y agua (130 mL, 0.4 vol). Se agregaron ácido cítrico (32.83g, 0.3 mol eq) y 5% Pd/C (20.8 g, 0.065 equivalente en peso de catalizador húmedo de agua 61%, Johnson Matthey tipo 440L). La mezcla combinada se hidrogenó entonces bajo presión de hidrógeno de 4 bares durante 24 horas. La reacción se monitoreó por TLC, usando una

92. 

placa de sílice con fase móvil X:DCM (1:1 v/v; X es cloroformo:metanol:amoníaco concentrado 80:18:2 v/v). La visualización se realizó por luz UV (254 nm) y tiñendo con permanganato de potasio acuoso. Esto mostró la desaparición total de material inicial y la aparición del compuesto del sub-título. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con etanol (590 mL, 1.84 vol). La solución resultante del compuesto del sub-título (asumidos 154.85 g, 100%) se usó directamente en una reacción subsiguiente.

Método 3: Ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]-carbámico *tert*-butil éster, sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico (50 g, 1.0 mol eq., 1.0 volumen/peso relativo, véase paso (i), Alternativa 3 más arriba), tolueno (100 mL, 2.0 vol) e hidróxido de sodio acuoso (1M, 100 L, 2.0 vol) se agitaron juntos durante 20 minutos, luego a 30°C durante 10 minutos, y entonces se separaron las capas. La capa orgánica, que contenía ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster, se diluyó con etanol (100 mL, 2.0 vol.). A ésta se agregó una solución de ácido cítrico (5.14 g, 0.3 mol eq) en agua (5 mL, 0.1 vol), seguida por 5% Pd/C (1.50 g, 0.03 equivalente en peso de catalizador húmedo de agua 61%, Johnson Matthey tipo 440L). La mezcla combinada se hidrogenó entonces bajo 4 bares de presión de hidrógeno durante 24 horas. La reacción se monitoreó por TLC, usando una placa de sílice con fase móvil X:DCM 1:1 v/v, (X es cloroformo: metanol: amoníaco concentrado 80:18:2 v/v). La visualización se realizó por luz UV (254 nm) y tiñendo con permanganato de potasio acuoso. Esto mostró la desaparición total de material inicial y la aparición del compuesto del sub-título. La mezcla de reacción se basificó con hidróxido de sodio acuoso (10M, 8 mL, 0.9 mol eq), luego se filtró a través de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con etanol (100 mL, 2.0 vol). La solución resultante del compuesto del sub-título (asumidos 24.15 g, 100%) se utilizó directamente en una reacción subsiguiente.

93
(iii) Compuesto BMétodo I

3-(4-Cianoanilino)propil-4-metilbencenosulfonato (véase Preparación A(ii) más arriba; 0.30 g, 0.92 mmol) y carbonato de potasio (0.2 g, 1.38 mmol) se agregaron a una solución de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster (véase paso (ii), Método 1 más arriba; 0.250 g, 0.92 mmol) en etanol (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 horas antes de concentrar la mezcla bajo presión reducida. El residuo se dividió en partes entre acetato de etilo (20 mL) e hidróxido de sodio (1 M, 10 mL). La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (0.290 g). El sólido se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y esta solución se lavó con una solución de ácido cítrico (0.250 g) en agua (10 mL). La fase acuosa se separó, se basificó con hidróxido de sodio (1 M, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se filtraron (lavando los sólidos filtrados con acetato de etilo (10 mL)). El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (0.160 g). Éste se diluyó [remojó] en acetato de etilo (0.2 mL) y luego se filtró para producir el compuesto del título (0.050 g, 12%).

m.p. 113-115°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*D*₆) δ 1.32 (9H, s), 1.7 (2H, qt), 2.20 (2H, t), 2.22-2.3 (4H, m), 2.38-3.1 (2H, m) 2.8-2.85 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.19 (2H, q), 3.79 (2H, bs), 6.47 (1H, t), 6.66 (2H, d), 6.69 (1H, t), 7.41 (2H, d).

MS: m/z=430(MH⁺).

Método II

A la solución de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster generado en paso (ii) (Método 3) más arriba (asumidos 24.15 g, 1.0 mol eq., 1.0 p/vol.) en una mezcla de tolueno (aprox.

94
df

100 mL), etanol (aprox. 200 mL) y agua (aprox. 14 mL), se agregó carbonato de potasio anhidro (18.58 g, 1.5 mol eq.). Se agregó 3-(4-cianoanilino)propil bencenosulfonato sólido (28.17 g, 1.0 mol eq., véase Preparación A(ix), Método 2, paso (a) más arriba) y la mezcla combinada se calentó a 70°C durante seis horas. La reacción se monitoreó por TLC usando una placa de sílice con fase móvil XDCM 1:1 v/v (en la cual X es cloroformo:metanol:amoníaco concentrado 80:18:2 v/v). La visualización se realiza por luz UV (254 nm) y tiñendo con permanganate de potasio acuoso. Esto mostró la completa desaparición de material inicial y la aparición del compuesto del título. La mezcla de la reacción se enfrió, y el solvente se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió en partes entre tolueno (200 mL) y agua (200 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido amarillo (38.6 g). Este material crudo se disolvió en *iso*-propanol (190 mL, 5.0 vol. rel.) a 60°C, y la solución caliente se filtró. El filtrado se agitó, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se cristalizó un sólido blanco. La mezcla se enfrió de temperatura ambiente a aproximadamente 8°C. Se recogió el producto por filtración y se lavó con *iso*-propanol (50 mL, 2.0 vol.). El producto húmedo se secó *in vacuo* a 40°C a peso constante para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (30.96 g, 81%).

m.p. 113.5°C

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.40 (9H, s), 1.81-1.90 (2H, m), 2.35-2.54 (8H, m), 2.93 (4H, t) 3.18-3.27 (4H, m), 3.87 (2H, bs), 6.66 (2H, d), 7.39 (2H, d).

MS: m/z = (MH⁺, 430)

Preparación C

Preparación de Compuesto C

(i) 4-(4-Cianofenil)but-3-in-1-ol

Carbonato de potasio (376.7 g, 2.5 mol eq.) se disolvió en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (DME, 1.2 L, 6 vol) y agua (1.2 L, 6 vol). Se agregaron

paladio sobre carbón vegetal (20 g, 0.01 mol eq., 10% Johnson Matthey tipo 87L, 60% agua), trifenilfosfina (11.5 g, 0.04 mol eq.) y yoduro de cobre I (4.2 g, 0.02 mol eq.). Seguidamente se agregó 4-bromobenzonitrilo (200 g, 1 mol eq.), lavando con una mezcla de DME (200 mL, 1 vol) y agua (200 mL, 1 vol). Esta mezcla se agitó rápidamente bajo nitrógeno durante un mínimo de treinta minutos. Se agregó una solución de but-3-in-1-ol (92.1 mL, 1.1 mol eq) en DME (200 mL, 1 vol) y agua (200 mL, 1 vol) gota a gota durante cinco minutos. La mezcla combinada se calentó entonces a 80°C durante tres horas. La reacción se monitoreó por HPLC para detectar la desaparición de bromuro de arilo y la formación del compuesto del sub-título. Una vez se había consumido el material inicial, la reacción se enfrió a 25°C y se filtró a través de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó separadamente con tolueno (1.6 L, 8 vol). La mezcla DME:agua se concentró parcialmente *in vacuo* para retirar la mayoría del DME. Este se dividió en partes con el lavado de tolueno. La capa de tolueno se concentró *in vacuo* para producir el alquino del título como un sólido amarillo, el cual se secó en un horno de vacío de un día para otro a 40°C. Rendimiento 182.88 g, 97%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.599-7.575 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH), 7.501-7.476 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, CH), 3.880-3.813 (q, 2H, CH₂), 2.751-2.705 (t, 2H, CH₂), 1.791-1.746 (t, 1H, OH)

m.p. 79.6-80.5°C

(ii) 4-(4-Hidroxibutil)benzonitrilo

4-(4-Cianofenil)but-3-in-1-ol (40 g, 1 eq. en peso, véase paso (i) más arriba) en etanol (200 mL, 5 vol) y paladio sobre carbón vegetal (20 g, 0.5 eq. en peso, 10% Johnson Matthey tipo 487, 60% agua) se agitaron rápidamente bajo 5 bares de presión de hidrógeno durante cinco horas. La reacción se monitoreó por HPLC para detectar la desaparición del material inicial, y la formación del compuesto del sub-título. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con etanol (80 mL, 2 vol). La solución de

96
J

etanol se concentró *in vacuo* para producir el alcohol de sub-título como un aceite amarillo marrón. Rendimiento 36.2g, 88.5%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.550-7.578 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.271-7.298 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.646-3.688 (t, 2H), 2.683-2.733 (t, 2H), 1.553-1.752 (m, 4H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 148.04 (C), 132.16 (C), 119.1 (C), 109.64, (C), 62.46 (C), 35.77 (C), 32.08 (C), 27.12 (C).

(iii) 4-(4-Cianofenil)butil toluenosulfonato

El compuesto del sub-título se preparó por adición de cloruro de toluenosulfonilo a 4-(4-hidroxibutil)benzonitrilo (véase paso (ii) más arriba).

Un matraz de tres cuellos, de 2L, se equipó con un agitador magnético, un termómetro y un condensador de reflujo. El matraz se cargó con una solución de 4-(4-cianofenil)butil toluenosulfonato (72 g, 0.218 mol, véase paso (iii) más arriba) en dimetilformamida (0.55 L). Se agregó *tert*-butil 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato clorhidrato (48.2, 0.182 mol, véase Preparación B(I)(iv) más arriba), seguido por carbonato de potasio (62.9 g, 0.455 mol). La mezcla heterogénea se agitó durante 22 horas a 85°C. El análisis TLC indicó consume complete del material inicial. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (0.5 L). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 0.4 L) y las fracciones orgánicas se combinaron. Luego de lavar con agua (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío. El aceite café crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 3:2 hexanos/acetato de etilo proporcionando 34 g (48% rendimiento) del compuesto del sub-título como un sólido blancuzco.

(v) 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)butil]benzonitrilo

97
97

Un matraz de tres cuellos, de 2L, se equipó con un agitador magnético, un termómetro y un embudo de adición. El matraz se cargó con *tert*-butil 7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (34 g, 88 mmol, de paso (iv) más arriba) y diclorometano (440 mL). Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (132 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante tres horas, punto en el cual el análisis TLC mostró consumo completo del material inicial. Los contenidos se transfirieron a un matraz de un solo cuello y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (500 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío para proporcionar 25.8 g (100% rendimiento) del compuesto del sub-título como un sólido blancuzco. El material crudo se utiliza en el siguiente paso sin más purificación.

(vi) Compuesto C

Un matraz de tres cuellos, de 3L, se equipó con un agitador magnético, un termómetro y un condensador de reflujo. El matraz se cargó con 4-[4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)butil]benzonitrilo sin purificar (25.8 g, 88 mmol, de paso (v) más arriba), diclorometano (0.88 L) y *tert*-butil 2-bromoetilcarbamato (véase Preparación B(I)(i) más arriba, 27.7 g, 123 mmol). A continuación se agregó trietilamina (0.0197 L, 0.141 mol). La solución clara se hizo refluir durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante análisis TLC y se encontró que estaba completa en este punto. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó secuencialmente con agua (200 mL), 15% hidróxido de sodio acuoso (200 mL), agua (200 mL), y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío. El aceite viscoso resultante se cromatografió en gel de sílice, fluyendo primero con 9:1 diclorometano/metanol, luego con 9:1:0.02

98
15/7

diclorometano/metanol/28% hidróxido de amonio acuoso para proporcionar el compuesto del título (25.1 g, 66% rendimiento) como un sólido blancuzco. Se detectó que las primeras fracciones (5.1 g) de cromatografía contenían una pequeña cantidad de una impureza menos polar (por análisis TLC) fluyendo con 9:1:0.05 diclorometano/metanol/28% hidróxido de amonio acuoso) mientras que las últimas fracciones (20 g) eran un punto por análisis TLC. Las primeras fracciones (5.1 g) se combinaron con otro lote del compuesto del título (7.1 g, que contenía una leve impureza) y se cromatografiaron en gel de sílice, eluyendo primero con 19:1 diclorometano/metanol, y luego con 9:1 diclorometano/metanol para proporcionar un polvo amarillo pálido (5.5 g). El polvo se disolvió en diclorometano (200 mL). La solución resultante se lavó secuencialmente con 25% hidróxido de sodio acuoso (50 mL), agua (50 mL), y salmuera (40 mL). El material se secó entonces sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blancuzco (5 g). La fracción de 20 g se disolvió en diclorometano (500 mL). La capa orgánica se lavó secuencialmente con 25% hidróxido de sodio acuoso (100 mL), agua (100 mL), y salmuera (100 mL). El material se secó entonces sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blancuzco (19 g). Los lotes se entremezclaron.

Preparación D

Preparación de Compuesto D

(i) 4-[(2S)-Oxiranilmetoxi]benzonitrilo

Carbonato de potasio (414 g) y (R)-(-)-epiclorohidrina (800 mL) se agregaron a una solución agitada de *p*-cianofenol (238 g) en 2.0 L MeCN y la mezcla de reacción se hizo refluir bajo una atmósfera inerte durante 2 horas. La solución caliente se filtró y el filtrado se concentró, produciendo un aceite claro que se cristalizó a partir de éter de di-*iso*-propilp proporcionando el producto en 90% rendimiento.

99
\$
/

(ii) *tert*-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Un matraz de tres cuellos, de 3L, equipado con un agitador magnético y un termómetro se cargó con *tert*-butil 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato como su base libre (53.7 g, 0.235 mol, obtenida de la sal de clorhidrato, véase Preparación B(I)(iv) más arriba), 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo (41.2 g, 0.235 mol, véase paso (i) más arriba), y una solución 10:1 (v/v) de 2-propanol/agua (0.94 L). La mezcla se agitó a 60°C durante 20 horas, tiempo en el cual los materiales iniciales se consumieron gradualmente (ensayo por análisis TLC). La mezcla se enfrió y se concentró bajo vacío para proporcionar 100 g (>100% rendimiento) del compuesto del sub-título como sólido blanco. El material sin purificar se utilizó en el siguiente paso.

(iii) 4-{[(2*S*)-2-Hidroxi-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propil]-oxi}benzonitrilo

Un matraz de tres cuellos, de 3L, equipado con un agitador magnético, un termómetro y un embudo de adición se cargó con *tert*-butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato sin purificar (100 g, de paso (ii) más arriba) y diclorometano (1.15 L). Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (0.352 L) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante tres horas, punto en el cual el análisis TLC mostró una reacción completa. Los contenidos se transfirieron a un matraz de un solo cuello y se concentraron bajo vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (1.2 L) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 0.2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (0.25 L), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío para proporcionar 73 g (> 100% rendimiento) del compuesto del sub-título como un sólido blancuzco. El material sin purificar se utilizó en el siguiente paso.

100
147(iv) Compuesto D

Método I Un matraz de tres cuellos, de 2L, se equipó con un agitador magnético, un termómetro y un condensador de reflujo. El matraz se cargó con 4-[[*(2S)*-hidroxi-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propil]-oxi]benzonitrilo sin purificar (73 g, de paso (iii) más arriba), diclorometano (0.7 L) y *tert*-butil 2-bromoetilcarbamato (véase Preparación B(I)(i) más arriba, 74 g, 0.330 mol). A continuación se agregó trietilamina (52 mL, 0.359 mol). La solución clara se hizo refluir durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó secuencialmente con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío. El aceite viscoso amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo primero con 9:1 diclorometano/metanol; luego con 9:1:0.02 diclorometano/metanol/28% hidróxido de amonio acuoso para proporcionar un sólido espumoso blancuzco (40 g). El sólido se disolvió en diclorometano (200 mL) y se lavó secuencialmente con 20% hidróxido de sodio acuoso (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (35.4 g, 67% rendimiento en tres pasos).

Método II *iso*-Propanol (5 mL) y agua (0.5 mL) se agregaron a ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster (véase Preparación B(II)(ii), Método I más arriba; 0.43 g, 1.6 mmol) y se agregó 4-[[*(2S)*-oxiranilmetoxi]benzonitrilo (0.280 g, 1.6 mmol, véase paso (i) más arriba). La mezcla se calentó a 66°C durante 19 horas (la reacción se completó en 2 horas). El solvente se evaporó a sequedad bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.71 g, 100%).

102

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6(2H, d).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 1.35 (9H, s), 2.12-2.59 (7H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.78-2.9 (4H, m), 3.2 (2H, q), 3.78 (2H, m), 4-4.1 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 5.3 (1H, bs), 6.61 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.76 (2H, d).

MS: $m/z = 447$ (MH^+).

Método III: La solución de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster generado en Preparación B(II)(ii), Método 2 más arriba (asumidos 154.85 g, 1.0 mol eq, 1.0 peso/vol) en una mezcla de tolueno (aprox. 640 mL), etanol (aprox. 1280 mL) y agua (aprox. 130 mL), se basificó con hidróxido de sodio acuoso (10M, 51 mL, 0.9 mol eq.). Se agregó d 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo (99.80g, 1.0 mol eq.; véase paso (i) más arriba) y la mezcla combinada se calentó a 70°C durante cuatro horas. La reacción se monitoreó por TLC usando una placa de sílice con fase móvil X.-DCM 1:1 v/v (en la cual X es cloroformo:metanol:amoníaco concentrado 80:18:2 v/v). La visualización se realizó por luz UV (254 nm) y tiñendo con permanganato de potasio acuoso. Esto mostró la desaparición completa del material inicial del compuesto del título. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó a fondo con etanol (620 mL, 4.0 vol). Esto produjo una solución del compuesto del título (asumidos 254.38 g, 100% th, 2.4 L, 1.0 peso/vol para desarrollo de la reacción). Esta solución se cargó en un matraz que se montó para destilación a presión reducida. Se marcó una línea de graduación a un lado de este matraz. Se retiró solvente (1250 mL) a entre 50°C y 35°C, 320 mbares y 100 mbares. Luego se agregó 4-metilpentan-2-ol (1500 mL) con el fin de llegar a la línea graduada. Se retiró solvente (1250 mL) a entre 35°C y 80°C, 220 mbares y 40 mbares. Se agregó más 4-metilpentan-2-ol (1500 mL) con el fin de llegar a la línea graduada. Se retiró solvente (1250 mL) a entre 62°C y 76°C, 100 mbares y 90 mbares. La mezcla combinada se enfrió a menos de 25°C y se agregó hidróxido de sodio acuoso (2M, 1.27

102
M

L, 5.0 vol). Las capas se separaron y la capa orgánica se filtró a través de tierra de diatomeas para producir una solución clara (1.2 L). Esta solución se cargó en un matraz limpio, el cual se montó para destilación a presión reducida. Se retiró solvente (450 mL) a entre 52°C y 55°C, 90 mbares y 35 mbares. Teóricamente, el producto se dejó ahora en 2 volúmenes de 4-metilpentan-2-ol. Se agregó di-*n*-butil éter (1.27 L, 5 vol) y la solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, lo cual hizo que se formara un precipitado. La mezcla se enfrió de temperatura ambiente a aproximadamente 10°C. El producto se recogió por filtración y se lavó con una solución pre-mezclada de di-*n*-butil éter (320 mL, 1.25 vol) y 4-metilpentan-2-ol (130 mL, 0.50 vol). El producto húmedo se secó *in vacuo* a 55°C a peso constante para producir el compuesto del título como un sólido blanco (193.6 g, 76%). m.p. 99-101°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38(3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

Cristalización de Compuesto D

Una mezcla de Compuesto D (preparada en forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente en el texto (véase especialmente Preparación D(iv), Método III más arriba); 14.29 g), *iso*-propanol (28 mL) y éter di-*iso*-propílico (140 mL) se calentó a 80°C. La solución se filtró en caliente para aclararla y luego se volvió a calentar a 80°C. La solución se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente tras lo cual empezó a formarse un precipitado. Después de agitar durante dos horas el precipitado se recogió por filtración, se lavó con *iso*-propanol:éter *iso*-propílico (1:6, 70 mL) y luego se aspiró en seco en el filtro. El producto húmedo se secó *in vacuo* a 70°C de un día para otro para producir el Compuesto cristalino D como un sólido blanco (10.1g, 70%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38(3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs) 6.99 (2H, d), 7.6(2H, d).

103

Preparación de Sal de Ácido Metanosulfónico de Compuesto D

La sal del título se preparó:

- (a) disolviendo Compuesto D (preparado usando técnicas análogas a las descritas más arriba) en metanol y agregando ácido metanosulfónico; y
- (b) disolviendo Compuesto D en acetato de etilo y agregando ácido metanosulfónico como una solución en acetato de etilo, seguida por siembra, y luego, en ambos casos, preparación estándar y aislamiento.

Ejemplos 1 a 10**Formulaciones Acuosas****Ejemplo-1**

Compuesto A	60 μmol
Ácido tartárico	60 μmol
Hidróxido de sodio a pH 4	<i>q.s.</i>
Agua	a 1.0 mL

Se preparó una formulación disolviendo Compuesto A en una cantidad molar equivalente de ácido tartárico. Se agregó agua hasta alrededor de 90% del volumen final. Se verificó el pH y se ajustó a 4 por adición de hidróxido de sodio acuoso. Se agregó agua al volumen final.

Esta composición se administró oralmente a ratas en un estudio de toxicidad de 14 días. La dosis 420 $\mu\text{mol/kg}$ produjo concentraciones en el plasma en el rango 5.4-8.4 μM ($=\mu\text{mol/L}$) después de 1 hora.

Ejemplo 2

Compuesto A	10.4 μmol
Ácido tartárico	15.4 μmol
Cloruro de sodio	9 mg
Hidróxido de sodio a pH 4	<i>q.s.</i>

104

Agua

a 1.0 mL

Se preparó una formulación disolviendo Compuesto A en una cantidad molar equivalente de ácido tartárico. Se preparó tampón de ácido tartárico agregando el resto del ácido tartárico junto con el cloruro de sodio al agua. El pH del tampón se verificó y se ajustó a 4 por adición de hidróxido de sodio acuoso. (Este procedimiento para elaborar tampones se empleó igualmente en ciertos Ejemplos más adelante; no se reproduce el detalle específico.) Tampón (5 mM) se agregó a alrededor de 90% del volumen final. Se verificó el pH y se ajustó a 4 por adición de hidróxido de sodio acuoso. Se agregó más tampón de ácido tartárico (5 mM, pH 4) al volumen final.

Esta composición se administró subcutáneamente a perros durante 5 días en un estudio VTI (irritación vasotisular),

Ejemplo 3

Compuesto A	5 μ mol
Ácido acético	10 μ mol
Cloruro de sodio	9 mg
Hidróxido de sodio a pH 5	q.s.
Agua	a 1.0 ml

Se preparó una formulación disolviendo Compuesto A en una cantidad molar equivalente de ácido acético. Tampón de acetato (5 mM, pH 5, que contenía cloruro de sodio) se agregó a alrededor de 90% del volumen final. Se verificó el pH y se ajustó a 5 por adición de hidróxido de sodio acuoso. Tampón de acetato (5mM, pH 5) se agregó al volumen final.

105
126**Ejemplo 4**

Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico	45 μ mol
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	5 mg
Agua	a 1.0 mL

Una suspensión de compuesto activo se preparó dispersándola en una solución HPMC 5 mg/mL en agua, seguida por mezclado.

Esta composición se administró oralmente a ratas en un estudio de toxicidad de 14 días.

Una dosis de 450 μ mol/kg produjo concentraciones en el plasma en el rango 8-12 μ M (= μ mol/L) después de 1 hora.

Ejemplo 5

Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico	70 μ mol
Hidroxipropil- β -ciclodextrina/agua (40/60 p/p %)	a 1.0 mL

Se disolvió sal en el 40/60 (p/p %) vehículo hidroxipropil- β -ciclodextrina/agua.

La solubilidad de la sal fue casi 40 veces más alta en este vehículo comparada con agua sola.

Ejemplo 6

Compuesto A, sal de ácido bencenosulfónico	8 μ mol
Polietilen glicol 400/Etanol/Solutol™/Agua (40/10/5/45 p/p %)	a 1.0 mL

Se disolvió sal en PEG 400, etanol y el surfactante Solutol™ (BASF; comprende ésteres de polietilen glicol de ácido 12-OH-esteárico). Se agregó agua al volumen final. La solubilidad de la sal de benzenesulfonato

106
107

fue aproximadamente 4 veces más alta en este vehículo de la que es en agua sola.

Ejemplo 7

Compuesto D	20 μ mol
Ácido tartárico	25 μ mol
Hidróxido de sodio a pH 4	<i>q.s.</i>
Agua	a 1.0 mL

Se preparó una formulación disolviendo Compuesto D en una cantidad molar equivalente de ácido tartárico. Tampón de ácido tartárico 5 mM, pH 4 se agregó a alrededor de 90% del volumen final. Se verificó el pH y se ajustó a 4 por adición de hidróxido de sodio acuoso. Tampón de ácido tartárico (5mM, pH 4) se agregó al volumen final.

Esta composición se administró oralmente a perros en un estudio para determinar dosis de 5 días. La dosis de 40 μ mol/kg produjo concentraciones en el plasma en el rango 4.8-8.7 μ M (= μ mol/L) después de 30 minutos.

Ejemplo 8

Compuesto D	10.4 μ mol
Ácido cítrico	15.4 μ mol
Cloruro de sodio	9.0 mg

Hidróxido de sodio a pH 6	<i>q.s.</i>
Agua	a 1.0 mL

Se preparó una formulación disolviendo Compuesto D en una cantidad molar equivalente de ácido cítrico. Tampón de ácido cítrico (5 mM, pH 6) se agregó a alrededor de 90% del volumen final. Se verificó el pH y se

ajustó a 6 por adición de hidróxido de sodio acuoso. Tampón de ácido cítrico (5mM, pH 6) se agregó al volumen final.

Esta composición se administra subcutáneamente a perros durante 5 días en un estudio VTI.

Ejemplo 9

Compuesto D	10 μ mol
Ácido cítrico	15 μ mol
Cloruro de sodio	9.0 mg
Hidróxido de sodio a pH 5	<i>q.s.</i>
Agua	a 1.0 mL

Se preparó una formulación disolviendo Compuesto D en una cantidad molar equivalente de ácido cítrico. Tampón de ácido cítrico (5 mM, pH 5) se agregó a alrededor de 90% del volumen final. Se verificó el pH y se ajustó a 5 por adición of hidróxido de sodio acuoso. Tampón de ácido cítrico (5mM, pH 5) se agregó al volumen final.

Ejemplo 10

Compuesto D, sal de ácido metanosulfónico	10 mg
Cloruro de sodio	9 mg
Agua	a 1 mL

La formulación se prepara disolviendo primero el cloruro de sodio en el agua, y luego disolviendo Compuesto D, sal de ácido metanosulfónico en la solución salina resultante.

Ejemplo 11

108
107**Composiciones Secadas por Congelamiento**

Las siguiente formulaciones se preparan de acuerdo con técnicas descritas en uno o más de los Ejemplos 1 a 10 que anteceden:

(a)

Compuesto A	10 mg
Ácido tartárico	3.9 mg
Hidróxido de sodio a pH 4	10 mg
Mannitol	<i>q.s.</i>
Agua	a 1 mL

(b)

Compuesto A	10 mg
Ácido clorhídrico	0.95 mg
Mannitol	10 mg
Hidróxido de sodio a pH 4	<i>q.s.</i>
Agua	a 1 mL

(c)

Compuesto D	10 mg
Ácido acético	1.34 mg
Mannitol	10 mg
Hidróxido de sodio a pH 5	<i>q.s.</i>
Agua	a 1 mL

(d)

Compuesto D	10 mg
Ácido cítrico	4.3 mg
Mannitol	10 mg
Hidróxido de sodio a pH 6	<i>q.s.</i>
Agua	a 1 mL

109
H

(e)

Compuesto D, sal de ácido metanosulfónico	10 mg
Mannitol	10 mg
Agua	a 1 mL

Mannitol se agrega antes o después de la formación de la sal. Las soluciones se filtran opcionalmente estériles, por ejemplo a través de un filtro de membrana de 0.22 µm. Las soluciones (estériles o bajo otra modalidad) se envasan en recipientes apropiados (verbigracia, frascos) y las formulaciones se secan por congelamiento usando equipo estándar. Los frascos pueden sellarse en el equipo secador por congelamiento bajo una atmósfera de nitrógeno.

Formulaciones acuosas, y composiciones secadas por congelamiento, que comprenden Compuestos B y C, y sales de los mismos, se preparan de acuerdo con técnicas descritas en los Ejemplos anteriores.

Ejemplos 12 a 16

Tabletas de Liberación Inmediata

Manufactura de Tabletas

Se manufacturaron tabletas usando una máquina tableteadora estándar (Kilian SP300) de acuerdo con procedimientos estándar. Donde se consideró apropiado, se combinaron en seco mezclas de fármaco y otros excipientes (por ejemplo en un mortero) o se granularon en húmedo o en seco usando técnicas estándar.

Método de Ensayo

Los tiempos de desintegración de las tabletas se determinaron usando un método de ensayo *United States Pharmacopoeia XXIV* (como se describe en

página 1941). El tiempo de desintegración se cuantifica como el tiempo en el cual la tableta se desintegra completamente en agua.

Ejemplo 12

96.3 mg de fosfato de calcio dibásico, 7.7 mg de glicolato sódico de almidón, 7.7 mg de HPMC 6 cps y 3.8 mg de estearil fumarato de sodio se mezclaron juntos en seco junto con 250 mg de Compuesto D (base libre). Las tabletas (diámetro de punzonado 10 mm) se comprimieron con una prensa punzonadora simple (Kilian SP300). El peso final de la tableta fue de alrededor de 365 mg. El tiempo de desintegración fue 90 segundos en agua (37°C).

Ejemplo 13

100 mg de celulosa microcristalina PH 102 SCG (grado especial; FMC International), 100 mg de celulosa microcristalina PH 101 (FMC International), 30 mg glicolato sódico de almidón, 10 mg de polivinil pirrolidona K90 (peso molecular aproximado 1,000,000; BASF) y 10 mg de estearil fumarato de sodio se mezclaron entre sí junto con 250 mg de Compuesto D (base libre). Las tabletas (diámetro de punzonado 10 mm) se comprimieron con una prensa punzonadora sencilla (Kilian SP300). El peso final de la tableta fue de alrededor de 500 mg. El tiempo de desintegración fue 6 minutos, 15 segundos en agua (37°C).

Ejemplo 14

43.75 mg of celulosa microcristalina PH 102 (FMC International), 15.63 mg de polivinil pirrolidona (con enlaces cruzados) y 3.13 mg de estearil fumarato de sodio se mezclaron entre sí junto con 250 mg de Compuesto D (base libre). Las tabletas (diámetro de punzonado 10 mm) se comprimieron con una prensa punzonadora sencilla (Kilian SP300). El peso final de la tableta fue de alrededor de 312 mg. El tiempo de desintegración fue de menos de 20 segundos en agua (37°C).

111
H2**Ejemplo 15**

28.13 mg de fosfato de calcio dibásico, 15.63 mg de celulosa microcristalina PH 102, 15.63 mg de polivinil pirrolidona (con enlaces cruzados) 3.13 mg de esteraril fumarato de sodio se mezclaron entre sí con 250 mg de Compuesto D (base libre). Las tabletas (diámetro de punzonado 10 mm) se comprimieron con una prensa punzonadora sencilla (Kilian SP300). El peso final de la tableta fue de alrededor de 312 mg. El tiempo de desintegración fue de menos de 20 segundos en agua (37°C).

Ejemplo 16

54.9 mg de celulosa microcristalina PH 102 SCG, 30.5 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa de sodio con enlaces cruzados; FMC International), 30.5 mg de polivinil pirrolidona K30 (peso molecular aproximado 50,000; BASF) y 6.1 mg de esteraril fumarato de sodio se mezclaron entre sí con 500 mg de Compuesto D (base libre). Las tabletas (diámetro de punzonado 12 mm) se comprimieron con una prensa punzonadora sencilla (Kilian SP300). El peso final de la tableta fue de alrededor de 610 mg. El tiempo de desintegración fue 60 segundos en agua (37°C).

Abreviaturas

API	= ionización a presión atmosférica (en relación con MS)
br	= amplia (en relación con NMR)
d	= doblete (en relación con NMR)
DCM	= diclorometano
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
dd	= doblete de dubletes (en relación con NMR)
Et	= etilo
eq.	= equivalentes
GC	= cromatografía de gas

112
7/25

h	= hora(s)
HCl	= ácido clorhídrico
HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
IMS	= alcohol industrial metilado
IPA	= alcohol <i>iso</i>-propílico
KF	= Karl-Fischer
M	= multiplete (en relación con NMR)
Me	= metilo
MeCN	= acetonitrilo
min.	= minuto(s)
m.p.	= punto de fusión
MS	= espectroscopía de masas
Pd/C	= paladio en carbón
q	= cuarteto (en relación con NMR)
rt	= temperatura ambiente
s	= singlete (en relación con NMR)
t	= triplete (en relación con NMR)
TLC	= cromatografía de capa delgada
UV	= ultravioleta

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

13
H/X**Reivindicaciones**

1. Una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende, como ingrediente activo, 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabi-ciclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo, *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etil-carbamato, *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabi-ciclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato o *tert*-butil 2-{7-(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-etilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos; y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
2. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 1, que libera por lo menos 70% de de ingrediente activo en 4 horas de administración.
3. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 2, en donde se libera por lo menos 80% de ingrediente activo.
4. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 2 o Reivindicación 3, en donde la liberación es en 1 hora.
5. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 4, en donde la liberación es en 30 minutos.
6. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes que se adapta para administración peroral.
7. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 6, que está en la forma de una tableta, una cápsula o una forma de dosificación líquida.
8. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 7, que está en la forma de una tableta de liberación inmediata que comprende ingrediente

114

activo, diluyente o portador, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales.

9. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 8, en donde el diluyente o portador es fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico (dihidrato o anhidrato), fosfato de calcio tribásico, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, manitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, glucosa, lactato de calcio o carbonato de calcio.

10. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 9; en donde el diluyente o portador es fosfato de calcio dibásico (dihidrato o anhidrato) o celulosa microcristalina.

11. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 10, en donde el(los) excipiente(s) adicional(es) opcional(es) comprende(n) un lubricante, un agente antifricción, un aglutinante y/o un desintegrante.

12. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 11, en donde el lubricante es estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, alcohol estearílico o estearil fumarato de sodio.

13. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 12, en donde el lubricante es estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.

14. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13, en donde el lubricante es talco o un sílice coloidal.

15. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona,

115
116

celulosa microcristalina, un polietilen glicol, un óxido de polietileno, una hidroxipropilmetilcelulosa de un bajo peso molecular, una metilcelulosa de un bajo peso molecular, una hidroxipropilcelulosa de un bajo peso molecular, una hidroxietilcelulosa de un bajo peso molecular, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz o una carboximetilcelulosa de sodio de un bajo peso molecular.

16. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 15, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona o una hidroxipropilmetilcelulosa de un bajo peso molecular.

17. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 16, en donde el desintegrante es glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, carboximetilcelulosa de sodio con enlaces cruzados, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz o un alginato.

18. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 17, en donde el desintegrante es glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados o carboximetilcelulosa de sodio con enlaces cruzados.

19. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 18, en donde la cantidad de diluyente/portador en la formulación es hasta 40% (p/p) de la formulación final.

20. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 19, en donde la cantidad de diluyente/portador es hasta 30% (p/p).

21. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 20, en donde la cantidad de diluyente/portador es hasta 20% (p/p).

116
177

22. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 21, en donde la cantidad de diluyente/portador es hasta 10% (p/p).

23. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 22, en donde la cantidad de excipiente(s) adicional(es) es hasta 5% (p/p) de la formulación final cuando el(los) excipiente(s) es/son un lubricante y/o agente antifricción.

24. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 22, en donde la cantidad de excipiente(s) adicional(es) es hasta 10% (p/p) de la formulación final cuando el(los) excipiente(s) es/son un aglutinante y/o un desintegrante.

25. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 que se adapta para administración parenteral.

26. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 25, en donde la administración es subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdermal, intranasal, intrabucal, intracutánea, intramuscular, intralipomatosa, intraperitoneal, rectal, sublingual, tópica o por inhalación.

27. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, 25 ó 26, en donde el diluyente o portador es un portador acuoso.

28. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 ó 25 a 27 en donde la formulación comprende uno o más excipientes adicionales.

29. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 28 (como dependiente de Reivindicación 27), en donde el(los) excipiente(s) se selecciona(n) del grupo preservantes anti-microbianos, modificadores de

117 8
H

tonicidad, agentes de ajuste de pH, agentes de control de pH, surfactantes, co-solventes y/o antioxidantes.

30. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 29, en donde el modificador de tonicidad se selecciona de cloruro de sodio, manitol o glucosa.

31. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 29 o Reivindicación 30, en donde el agente de ajuste de pH es ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

32. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 31, en donde el agente de control de pH es ácido tartárico, ácido acético o ácido cítrico.

33. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 32, en donde el co-solvente es etanol, un polietilen glicol o hidroxipropil-P-ciclodextrina.

34. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la cual el ingrediente activo se provee en la forma de una sal de ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico.

35. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes en la cual el ingrediente activo es 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo o *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbamato, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos compuestos.

118
57

36. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 35, en donde me de ingrediente activo es 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

37. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 36 en la cual, cuando el ingrediente activo es una sal de 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino) benzonitrilo, es una sal de ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido benzoico, ácido hidroxibehzenesulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido hipúrico, ácido benzoico, ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico.

38. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 35, en donde el ingrediente activo es *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

39. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 38, en donde el ingrediente activo es *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il} etilcarbamato.

40. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 38 en la cual, cuando el ingrediente activo es una sal de *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il} etilcarbamato, es un L-lisina monoclórhidrato, una sal de ácido pamoico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido hipúrico, ácido benzoico, ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico.

119


41. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 40 en la cual la sal es una sal de ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido cítrico, o ácido acético.

42. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 41 en la cual la sal es una sal de ácido metanosulfónico.

43. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 ó 25 a 37 en donde, cuando la formulación de la invención comprende 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-amino)benzonitrilo, como la base libre, como sal de ácido *para*-toluenosulfónico, o como la sal de ácido bencenosulfónico, y un portador acuoso, junto con etanol como excipiente adicional único, entonces el contenido de etanol no es más de 10% (p/p) del contenido del portador.

44. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 ó 25 a 43 que es una solución acuosa.

45. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes en la cual el ingrediente activo es soluble en agua.

46. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 45, en la cual la solubilidad de ingrediente activo en soluciones acuosas es por lo menos 1 mg/mL.

47. Una formulación como se reivindica en Reivindicación 46, en la cual la solubilidad es por lo menos 2 mg/mL.

48. Un proceso para la preparación de un formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, proceso que comprende

120
12/21

poner el ingrediente activo en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

49. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 48 para la formación de una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 24 que comprende además granulación húmeda o seca, y/o compresión/compactación directa del ingrediente activo y diluyente/portador.

50. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 48 para la formación de una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 25 a 47 en donde, cuando el ingrediente activo está en la forma de una sal de adición de ácido, el proceso comprende además adición de ácido a 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-

3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo, *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il} etilcarbamato, *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato o *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il} etilcarbamato.

51. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 50, en donde uno o ambos del ácido o la base se provee en asociación con un diluyente o portador.

52. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 50, en donde el diluyente o portador se agrega a una mezcla de ácido y base.

53. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 ó 25 a 47 que es adecuada para administración directa a un paciente.

121
32/

54. Una formulación como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 1 a 5 ó 25 a 47 que se provee en la forma de un concentrado de ingrediente activo y diluyente o portador, concentrado que es apropiado para preparación de una formulación como se reivindica en Reivindicación 53 mediante adición de más diluyente o portador antes de la administración.

55. Un proceso para la preparación de una formulación como se define en Reivindicación 54, que comprende un proceso como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 48 ó 50 a 52 seguida por, si se considera apropiado, concentración de la formulación resultante por retiro del diluyente o portador.

56. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 55, en donde el proceso de retiro del diluyente o portador comprende evaporación (bajo presión reducida u otra modalidad).

57. Un proceso para la preparación de una formulación como se define en Reivindicación 53 que comprende adición de diluyente o portador a una formulación como se define en Reivindicación 54.

58. Una composición farmacéutica sólida apropiada para uso en la preparación de una formulación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, 25 a 47, 53 ó 54 *ex tempore*, composición que comprende un ingrediente activo como se define en Reivindicación 1.

59. Una composición como se reivindica en Reivindicación 58, que comprende un ingrediente activo, uno o más excipientes adicionales opcionales como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 28 a 33 y/o, opcionalmente, hasta 10% (p/p) de diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

122
193
1

60. Una composición como se reivindica en Reivindicación 58 o Reivindicación 59, en donde, cuando el ingrediente activo está en la forma de 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo, 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-amino)benzonitrilo, sal de ácido bencenosulfónico, *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etil-carbamato, *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, o *tert*-butil 2-{7-[(25)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-etilcarbamato, entonces la composición comprende uno o más excipientes adicionales, o hasta 10% (p/p) diluyente o portador.

61. Una composición como se reivindica en una cualquiera de Reivindicaciones 58 a 60, composición que es apropiada para preparación de una solución farmacéuticamente aceptable *ex tempore*.

62. Una composición como se reivindica en Reivindicación 61, en donde la solución es una solución acuosa.

63. Una composición como se reivindica en una cualquiera de Reivindicaciones 58 a 62, en donde un excipiente adicional está presente el cual contribuye a la formación de la composición sólida durante un proceso de retiro de diluyente o portador.

64. Una composición como se reivindica en Reivindicación 63, en donde el excipiente adicional es manitol.

65. Un proceso para la formación de una composición como se reivindica en una cualquiera de Reivindicaciones 58 a 64 que comprende retiro de diluyente o portador de una formulación como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 1 a 5, 25 a 47, 53 ó 54.

123
/

66. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 65, en donde el diluyente o portador se retira por evaporación (bajo presión reducida u otra modalidad), secamiento por aspersión o secamiento por congelamiento.

67. Un proceso como se reivindica en Reivindicación 66, en donde el diluyente o portador se retira por secamiento por congelamiento.

68. Una composición obtenible por un proceso de acuerdo con una cualquiera de Reivindicaciones 65 a 67.

69. Una composición secada por congelamiento como se define en una cualquiera de reivindicaciones 58 a 64.

70. Una formulación como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 1 a 47, 53 ó 54, o una composición como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 58 a 64, 68 ó 69, para uso en medicina.

71. Una formulación como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 1 a 47, 53 ó 54, o una composición como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 58 a 64, 68 ó 69, para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

72. El uso de una formulación como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 1 a 47, 53 ó 54, o una composición como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 58 a 64, 68 ó 69, para la manufactura de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

73. El uso como se reivindica en Reivindicación 72, en donde la arritmia es una arritmia auricular o ventricular.

124
1

74. El uso como se reivindica en Reivindicación 72, en donde la arritmia es fibrilación auricular.

75. El uso como se reivindica en Reivindicación 72, en donde la arritmia es aleteo auricular.

76. Un método de profilaxis o tratamiento de una arritmia, método que comprende administración de una formulación como se define en una cualquiera de Reivindicaciones 1 a 47 ó 53 a una persona que padece de, o susceptible a, dicha condición.

77. El método como se reivindica en Reivindicación 76 en donde la arritmia es una arritmia auricular o ventricular.

78. El método como se reivindica en Reivindicación 76, en donde la arritmia es fibrilación auricular.

79. El método como se reivindica en Reivindicación 76, en donde la arritmia es aleteo auricular.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

92110
125
30

Applicant's or agent's file reference 100312-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/SE02/00726	International filing date (day/month/year) 12/04/2002	Priority date (day/month/year) 12/04/2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D498/08			
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 5 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 807 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 17/10/2002		Date of completion of this report 13.05.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Friebel, F Telephone No. +49 89 2399 8552 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE02/00726

126
Jif

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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 not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-69 as published

Claims, No.:

1-79 as published

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 the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 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, sheets:

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 (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

127 
International application No. PCT/SE02/00726

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

6. Additional observations, if necessary:

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

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

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 76-79.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 76-79 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ 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 the 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.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-79
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims
	No: Claims 1-79
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-75

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

128 4
26
International application No. PCT/SE02/00726

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE02/00726

129 ①
M

point III:

Claims 76-79 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

point V:

What is claimed is a pharmaceutical formulation comprising as an active ingredient one of four specific oxabispidine compounds (compounds a to d). Said composition is characterized as 'immediate-release' pharmaceutical composition. On page 1 of the description this term is further specified saying that such forms exhibit a release of the active principle within a relatively short period of time. In the 1st full paragraph on page 6 of the description it is stressed that in the instant case formulation techniques are applied which are well known in the art; reference is made to the book "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" and from Claim 9 which recites the preferred diluents or carriers it becomes clear that in the present case the inventors not only make use of a well known formulation technique but also of additives like for instance maize starch or lactose which have been already proposed as auxiliaries in connection with cardiac active bispidines; reference is made to EP 0665014 (D1) - the equiv. to JP 07252152 - Examples 1 and 2 on page 5 quote starch (Maisstärke) and lactose as the main constituents.

The modified release pharmaceutical compositions claimed in the instant case are novel because of the specific oxabispidines (Art.33(2) PCT), however, they do not meet the inventive step requirement of Art.33(3) PCT.

For the assessment of the present claims 76-79 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

130
237

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100312-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. de Expediente Internacional PCT/SE02/00726	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 12/04/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 12/04/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D498/08		
Solicitante ASTRAZENECA AB et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.

2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, incluye 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	☒	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
VI	☐	Ciertos documentos enumerados
VII	☐	Ciertas deficiencias del registro internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 17/10/2002	Fecha de la conclusión de este informe 13.05.2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional IPEA  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: + 49-89 2399-0, Tx: 523658 epmu d Fax: + 49-89 2399 - 4465	Empleado Autorizado Friebe, F el.: + 49-89 2399 8552 

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **PCT/SE02/00726**

131
B2

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (*hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17))*):

Descripción, páginas:

1-69 versión original

Reivindicaciones, No.:

1-79 versión original

2. En lo concerniente al idioma: Todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la oficina 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 esta oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente: en este caso se trata de:

- ☐ el idioma de la 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 los efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ Presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a la oficina, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a la oficina, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha rendido 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 en el momento en que se radicó.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador corresponden al listado de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
- ☐ de las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c))

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00726

132

(Hojas intercambiables que incluyan modificaciones de esta índole deben indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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. 76-79

porque:

- ☒ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 76-79 se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional (*especificar*):
Véase hoja separada
- ☐ 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.

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-79 No: Reivindicaciones
Actividad Inventiva (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-79
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-75

**INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **PCT/SE02/00726**

133
133

No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones
Véase hoja separada

B4
12/4

punto III:

Reivindicaciones 76-79 se refieren al objeto que esta Oficina considera cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará concepto con respecto a la posibilidad de aplicación industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

punto V:

Lo que se reivindica es una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno de cuatro compuestos específicos de oxabispidina (compuestos a - d). Dicha composición se caracteriza como composición farmacéutica de 'liberación inmediata'. En la página 1 de la descripción éste término se especifica aún más diciendo que tales formas exhiben una liberación del principio activo en un período de tiempo relativamente corto. En el primer párrafo en la página 6 de la descripción se enfatiza que en la formulación del presente caso se aplican técnicas que son bien conocidas en el arte; se hace referencia al libro "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" y a partir de Reivindicación 9 que cita los diluyentes o portadores preferidos se hace evidente que en el presente caso los inventores no sólo hacen uso de una técnica de formulación bien conocida, sino también de aditivos como por ejemplo almidón de maíz o lactosa, los cuales ya se han propuesto como auxiliares en conexión con bispidinas cardiacas activas; se hace referencia a EP 0665014 (D1) – el equivalente de JP 07252152 - Ejemplos 1 y 2 en la página 5 citan almidón (*Maisstärke* (= almidón de maíz)) y lactosa como los principales constituyentes.

Las composiciones farmacéuticas de liberación modificada reivindicadas en el presente caso son novedosas en razón de las oxabispidinas específicas (Art. 33(2) PCT); sin embargo, ellas no satisfacen los requerimientos de actividad inventiva de Art. 33(3) PCT.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 76-79 con respecto a la cuestión de si son susceptibles o no de aplicación industrial, no existen criterios unitarios en los Países Signatarios del PCT. Asimismo la patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Organización Europea de Patentes (EPO), por ejemplo, no reconoce como susceptible de aplicación industrial el objeto de reivindicaciones del uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/00726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 498/08, A61K 31/5386, 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,OK,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.
P,A	WO 0061569 A1 (ASTRAZENECA AB), 19 October 2000 (19.10.00), page 9, RN 301672-20-8 ---	1-75
E,X	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26.04.01), claims 1-75 ---	1-75
A	Patent Abstracts of Japan; abstract of JP 7-252152 A (KALI CHEM PHARMA GMBH), 3 October 1995 (03.10.95) ---	1-75
A	WO 9107405 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF OKLAHOMA STATE UNIVERSITY), 30 May 1991 (30.05.91), claims 1-37 ---	1-75

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

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent not published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"Z" documents member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 July 2002

Date of mailing of the international search report

:12 -07- 2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

10/06/02

International application No.
PCT/SE 02/00726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0061569 A1	19/10/00	AU 3994700 A	14/11/00
		AU 5547000 A	02/01/01
		BR 0009651 A	08/01/02
		EP 1171432 A	16/01/02
		GB 0002330 D	00/00/00
		NO 20014894 A	10/12/01
		TR 200102911 T	00/00/00
		AP 200102041 D	00/00/00
		AU 4950499 A	07/02/00
		BR 9912109 A	02/05/01
		EP 1095021 A	02/05/01
		HR 20010039 A	31/12/01
		NO 20010211 A	15/03/01
		PL 345388 A	17/12/01
		SE 9901270 D	00/00/00
WO 0128992 A2	26/04/01	AU 1069101 A	30/04/01
		SE 9903759 D	00/00/00
WO 9107405 A1	30/05/91	US 5084572 A	28/01/92
		US 5110933 A	05/05/92
EP 0308843 A2	29/03/89	SE 0308843 T3	
		DE 3732094 A	06/04/89
		DE 3886327 D	00/00/00
		JP 1102078 A	19/04/89
		US 4959373 A	25/09/90
WO 9931100 A1	24/06/99	AU 1795399 A	05/07/99
		BR 9813668 A	17/10/00
		CA 2314490 A	24/06/99
		CN 1284956 T	21/02/01
		EE 200000365 A	15/10/01
		EP 1047695 A	02/11/00
		HU 0102307 A	28/12/01
		JP 2002508375 T	19/03/02
		NO 20003137 A	17/08/00
		NZ 504909 A	30/11/01
		PL 341388 A	09/04/01
		SE 9704709 D	00/00/00
		SK 7812000 A	10/05/01
		TR 200001757 T	00/00/00
		US 6291475 B	18/09/01
		ZA 9811130 A	17/06/99

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00726

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0308843 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 29 March 1989 (29.03.89), claims 1-8 --	1-75
A	WO 9931100 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 24 June 1999 (24.06.99), claims 1-29 -- -----	1-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00726

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.: 76-79
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/SE02/00726

Claims 76-79 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

PCT REQUEST

1/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:34:45 AM

138
100312-1 WO
137

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100312-1 WO
I	Title of Invention	NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION SUITABLE FOR ANTIARRHYTHMIC COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	S-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HOVDAL, Christina
III-1-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

2/5

100312-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:34:45 AM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LUNDGREN, Anna
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
IV-1	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
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 US UZ VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

3/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:34:45 AM

100312-1 WO

140
\$

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. 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.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	12 April 2001 (12.04.2001)	
VI-1-2	Number	0101329-1	
VI-1-3	Country	SE	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	12 April 2001 (12.04.2001)	
VII-2-2	Number	SE 01/00517	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

141
100312-1 WO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:34:45 AM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent 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: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, HOVDAL, Christina
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, LUNDGREN, Anna
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purpose of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

5/5

100312-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:34:45 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	69	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	87	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 643/2002	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 01/00517	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Christer Wahlström	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

143
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 line below:

IPEA/ EPO

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 100312-1 WO	
International application No. PCT/SE02/00726	International filing date (day/month/year) 12 April 2002 (12.04.02)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)	
Title of invention NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION SUITABLE FRO ANTIARRHYTHMIC COMPOUNDS	
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.) HOVDAL, Christina AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal 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.) LUNDGREN, Anna AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
☐ Further applicants are indicated on a 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 Sodertälje
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 filed

the description



as originally filed



as amended under Article 34

the claims



as originally filed



as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)



as amended under Article 34

the drawings



as originally filed



as amended under Article 34

2. ☐ 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: | |

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).


.....
MILLER, Thomas, Kerr et al

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

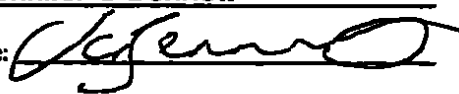
Demand received from IPEA on:

146 ~~146~~

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/SE02/00726		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 100312-1 WO		Date stamp of the IPEA	
Applicant AstraZeneca AB et al			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EURO 1530.00	P
2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)		EURO 159.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box.....		EURO 1689.00	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EPO	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2810 0023	
		Date: 14th October 2002	
		Name: Jennifer C Bennett	
		Signature: 	



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-18 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7837 8883 • TELEFAX 020-7837 5004
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

147
481834

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 Sodertälje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

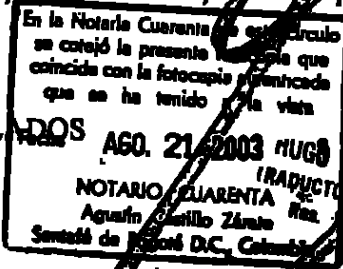
Que, DAVID ERIC GILES, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por J.B. HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

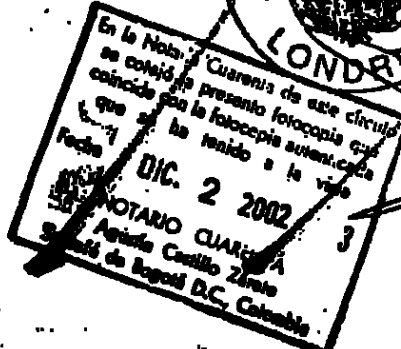
Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000).

Certificación No.11 /1722

Derechos: US \$106,00 CANCELADOS



JAIR H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



BRIGARD & CASTRO
SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

148
16/11

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) **ASTRAZENECA AB**

I (We) **ASTRAZENECA AB**

Domiciliado(s) en: S-151 85, Sodertälje,
SUECIA

Domiciled in: S-151 85, Sodertälje
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 enseñas, 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 dichas autoridades todos los pasos necesarios e intervenir en todas las medidas que creyeran resguardo de mis (nuestros) intereses y 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 take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como transigir, desistír, transigir, comprometer y la de sustituirlo 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. 16-56 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 in my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. As the said (I/we) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorneys in Colombia with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo

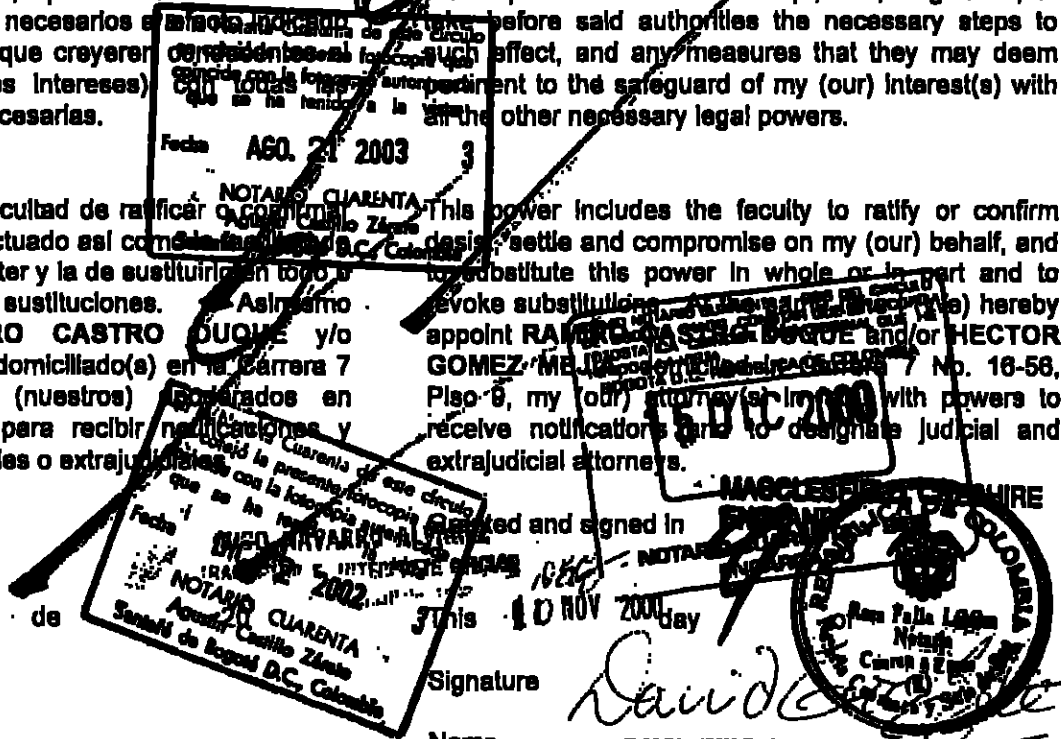
Given and signed in

This 10 NOV 2000 day

Signature

Name
Title

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES



149

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

On this 10 day of November of 2000
Personally appeared before me

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró y
dijo que él es

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

De ASTRAZENECA AB

of ASTRAZENECA AB

NOTES: 44VAB23 ALVAB27
REAGUSTO E. J. 1999-01-03

Sociedad legalmente constituida para un periodo 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.

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.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of SWEDEN
under date of 3RD JANUARY 2000

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

day of of
appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(son) el (los) que
persona(s) firmante(s) del documento que
quien(es) declara(n) que otorgan el presente poder para los fines
y propósitos que en él se expresan.

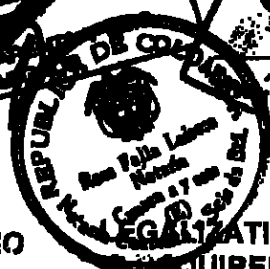
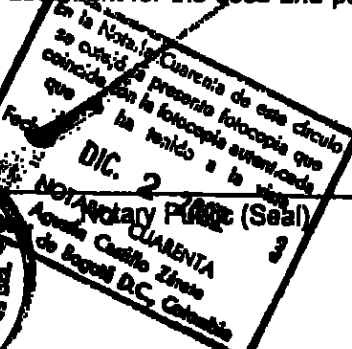
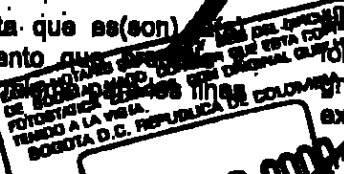
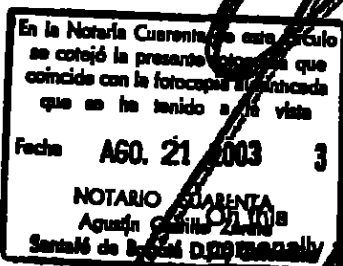
who (are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant of the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED



180
157

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**

HUGO ALVAREZ
IRADU: INTERPRETE OFICIAL
Res. Luis Mijangela 199

Signed by: **J. Ochoa** **AGO. 21 2003**

En la Notaría Cuarenta de este distrito
se colocó la presente fotocopia que
concide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Secretaría de Bogotá D.C. Colombia



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

COMO NOTARIO CUARENTA Y EN EL OFICULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOGRAFICA CONCIDE CON ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

15 DIC 2000

En la Notaría Cuarenta de este distrito
se colocó la presente fotocopia que
concide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Secretaría de Bogotá D.C. Colombia



151

TRADUCCION OFICIAL No. 432/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado **ASTRAZENECA AB**, una compañía domiciliada en **S-161 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
.....
actuando en la capacidad de
.....
Notario **ROMERO CUARENTA**
.....
Firmado por: **J. Garza**

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

Yo, el Notario Cuarenta, en este círculo de notaría certifico que este documento coincide con la fotocopia autenticada que se ha hecho a la vista.

Fecha **AGOS 21 2003**

NOTARIO CUARENTA
Romero Cuarenta Zárate
Santafé de Bogotá D.C., Colombia

Yo, el Notario Cuarenta, en este círculo de notaría certifico que este documento coincide con la fotocopia autenticada que se ha hecho a la vista.

Fecha **DIC 2 2002**

NOTARIO CUARENTA
Romero Cuarenta Zárate
Santafé de Bogotá D.C., Colombia

5 DIC 2000

NOTARIO CUARENTA
Romero Cuarenta Zárate
Santafé de Bogotá D.C., Colombia

ROMERO CUARENTA
Notario
Cartera 5 y 6
(E)
Carrera 5 y 6

Firma ilegible (firmado)

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 1476 Miraflores 1993

Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

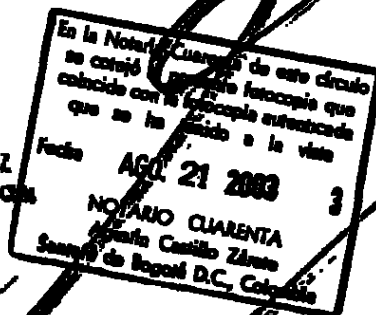
HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.

+++++
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.

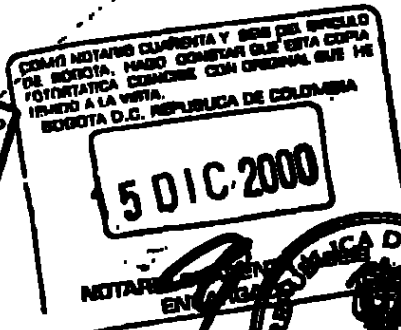
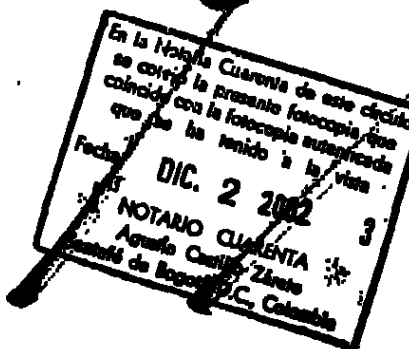
(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

+++++
**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS.**

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1870 Minjusticia 1998



Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000

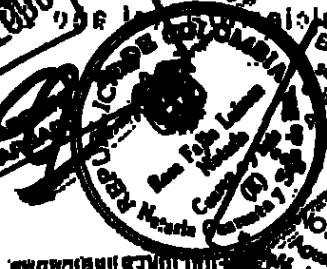


153 7/

NOTFULDA

En la Notaría Cuarenta de este círculo
se cotejó la presente fotocopia que
coincide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
Fecha AGO. 21 2003
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Bogotá D.C., Colombia

COPIA DEL LIBRO CUARENTA Y CINCO DEL BOGOTÁ
DE BOGOTÁ, HAYO COMPARAR SU SERA CON
NOTARÍA CUARENTA, BOGOTÁ, COLOMBIA
15 DIC 2000
NOTARIO CUARENTA
ENCARNA



En la Notaría Cuarenta de este círculo
se cotejó la presente fotocopia que
coincide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
Fecha DIC. 2 2002
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Bogotá D.C., Colombia

SECRETARÍA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

2003 DEC - 7 2:34

BOGOTÁ D.C. 2003 DEC 21 15:23

BOGOTÁ D.C. 2003 DEC 21 15:23

BOGOTÁ D.C. 2003 DEC 21 15:23

50
184

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03090302 00000000 Folios: 154
Fecha (MM): 2003-10-09 17:38:25
Trámite : 011 PCI-PAIEN 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- 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 fotográfica 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 gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha: