

QY

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-90303

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO 3 7 DIAZABICICLO(3 3 1) COMO COMPUESTOS ANTI ARRITMICOS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL AGIK 31/5386

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE SUECIA

74 APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

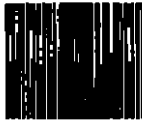
22 SANTAFE DE BOGOTA, D C 09-10 03

AF

SS

PETITORIO

AS: 92.111



03 090303 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02090303 00000000 Folios: 202
Fecha (IMP): 2003-10-09 17:42:47
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Resolución: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

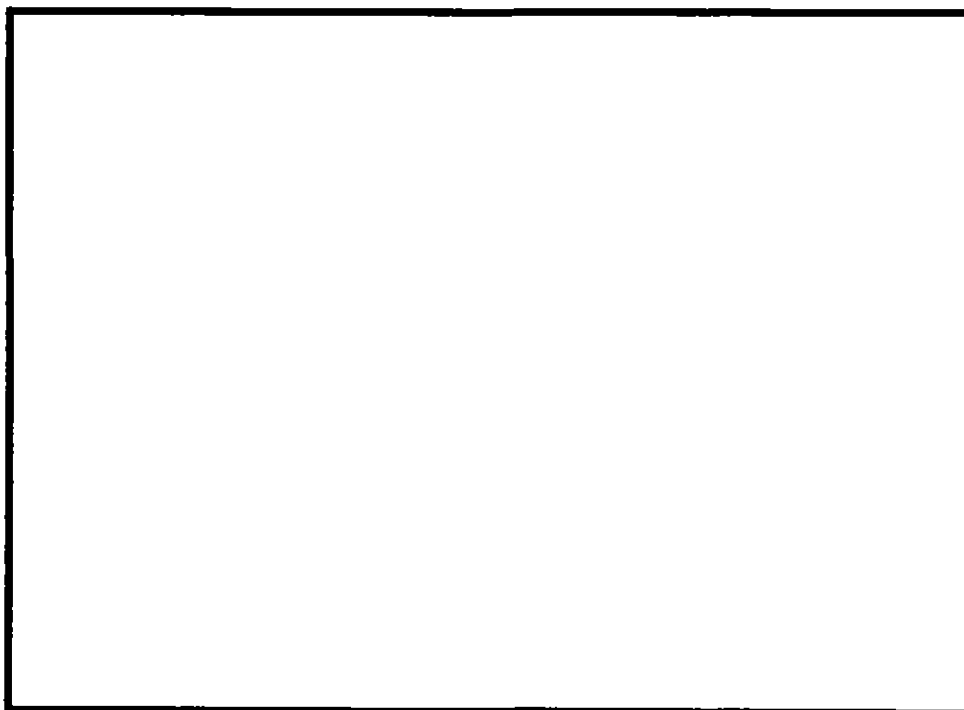
PCT

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 <u>170.322 TP_1003</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Hans Carlsson, Anefte Larsson Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE02/00724</u> Fecha <u>12-04-2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/083687 A1</u> Fecha <u>24-10-2002</u>			
6 Título (54): <u>3,7-DIAZABICICLO[3.3.1] COMO COMPUESTOS ANTI-ARRITMICOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/5366, C07D 498/02</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	12-04-2001	0101325-9
	SE	12-04-2001	0101326-7
9 Comprobante de pago No. <u>03/05419</u> Fecha <u>08-10-2003</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ 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.
- ☐ Arie 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 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

CG-170322 de Bogotá - TP-1003-161 (C.S.U.)

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

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03030303 00000000 Folios: 202
Fecha (AMB): 2003-10-09 17:42:47
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 65,419
FECHA : SEPTIEMBRE 11 DE 2003

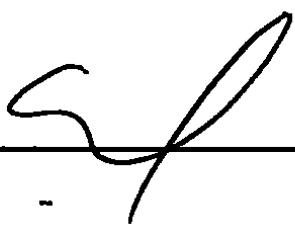
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083687 A1(51) International Patent Classification: C07D 498/08,
A61K 31/5386, A61P 9/06SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00724

(84) Designated States (regional): 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).

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101325-9 12 April 2001 (12.04.2001) SE
0101326-7 12 April 2001 (12.04.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, 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)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CARLSSON, Hans [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LARSSON, Anette [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca 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, 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,

Published:

- with international search report

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

WO 02/083687 A1

(54) Title: 3,7-DIAZABICYCLO [3.3.1] FORMULATIONS AS ANTIARRHYTHMIC COMPOUNDS

(57) Abstract: There is provided a modified release pharmaceutical composition comprising 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-[[3-(4-cyano-anilino)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-[(2S)-3-(4-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, in particular a gelling polymer matrix modified release composition. The compositions are useful in the prophylaxis and/or treatment of cardiac arrhythmias.

3,7-DIAZABICYCLO [3.3.1] FORMULATIONS AS ANTIARRHYTHMIC COMPOUNDS

Field of the Invention

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

Background and Prior Art

It is often necessary to administer pharmaceutically-active compounds frequently throughout the day in order to maintain a desired therapeutic level of active principle in plasma, body tissues and/or the gastrointestinal tract. This is particularly the case where it is intended to deliver the drug orally and to provide a uniform response over an extended period of time.

Over the last thirty or so years, modified release dosage forms have increasingly become a preferred method of delivering certain drugs to patients, particularly *via* the oral route. Such forms may e.g. provide for release of drug over an extended period of time, thus reducing the number of required daily doses, and during which time the rate of release may be substantially uniform and/or constant, within a specific part of the gastrointestinal tract, or pulsative.

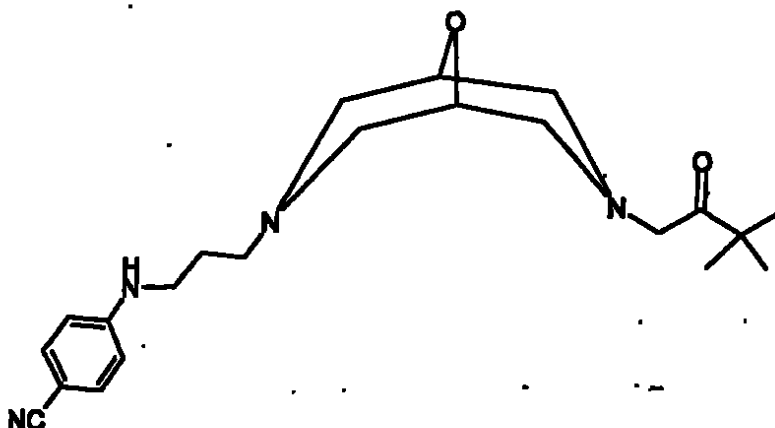
There are numerous modified release dosage forms known in the art and these have been summarised by *inter alia* De Haan and Lerk in *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, 57 (1984); Banker in "*Medical Applications of Controlled Release*", Vol II, eds. Langer and Wise

(1984) Boca Raton, Florida, at pages 1 to 34; Graffner in *Industrial Aspects of Pharmaceuticals*, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) at pages 93 to 104; and Proudfoot "Dosage Regimens: Their Influence on the Concentration-Time Profile of the Drug in the Body" at pages 191 to 211 of
 5 "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone).

International patent application WO 01/28992 discloses a series of oxabispidine compounds, including:

10

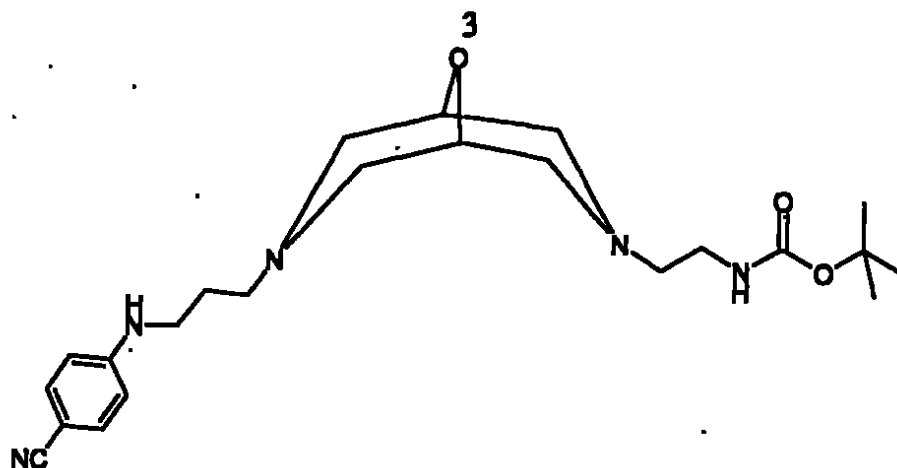
(a) 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile:



15

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 in the form of a benzenesulphonate salt;

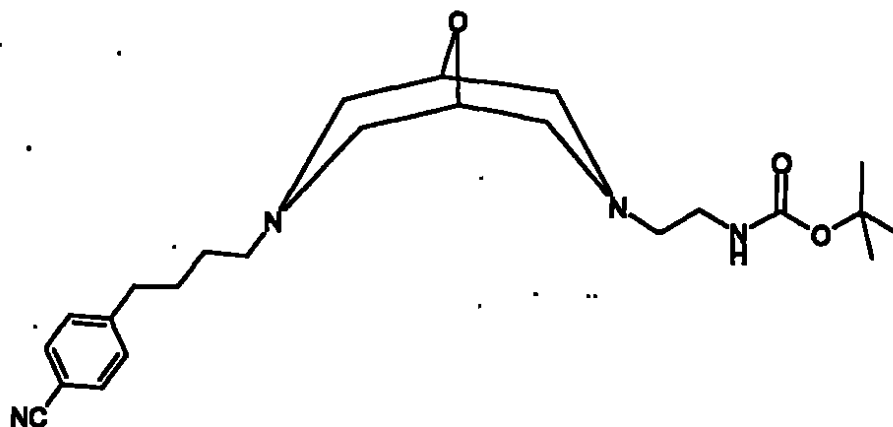
20 (b) *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanosulino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:



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

5

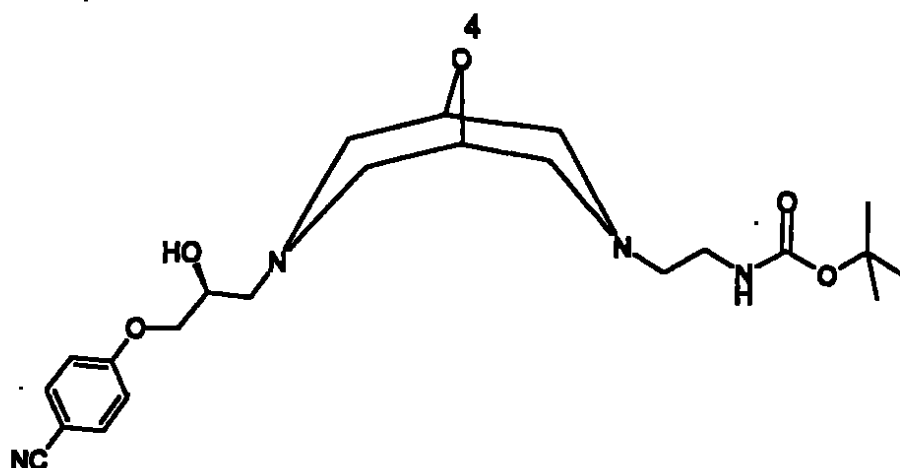
(c) *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl} ethylcarbamate:



10

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-
15 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 how the compounds disclosed therein may be formulated and thereafter administered to patients, no mention is made of modified release pharmaceutical formulations including, specifically, Compounds A, B, C or D and salts thereof.

15 We have found that it may be advantageous to provide Compounds A, B, C and D, and pharmaceutically-acceptable salts of any of these compounds, in a modified release dosage form.

Description of the Invention

20

According to the invention there is provided a modified release pharmaceutical composition (formulation) comprising, as active ingredient, Compound A, Compound B, Compound C or Compound D, or a

5

pharmaceutically-acceptable salt of any of Compounds A, B, C or D, which compositions are referred to hereinafter as "the compositions of the invention".

- 5 Compounds A, B, C and D, as well as pharmaceutically-acceptable salts of these compounds, may be prepared as described in WO 01/28992, as described hereinafter and/or by way of routine techniques in organic chemistry. Compositions comprising solvates, including hydrates, as well as anhydrides (and anhydrides) of Compounds A, B, C, D, and pharmaceutically-
10 acceptable salts of these compounds, are also included within the scope of the invention.

The term "modified release" pharmaceutical composition will be well understood by the skilled person to include any composition/formulation in
15 which the onset and/or rate of release of drug (whether in the form of Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or as a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds) is altered by galenic manipulations, and thus includes the definition provided in the *United States Pharmacopeia* (USP XXII) at pages xliii and xliv of the
20 preface/preamble part, the relevant disclosure in which document is hereby incorporated by reference.

In the present case, modified release may be provided for by way of an appropriate pharmaceutically-acceptable carrier, and/or other means, which
25 carrier or means (as appropriate) gives rise to an alteration of the onset and/or rate of release of active ingredient. Thus, the term will be understood by those skilled in the art to include compositions which are adapted (for example as described herein) to provide for a "sustained", a "prolonged" or an "extended" release of drug (in which drug is released at a sufficiently retarded

rate to produce a therapeutic response over a required period of time, optionally including provision for an initial amount of drug being made available within a predetermined time following administration to cause an initial desired therapeutic response); compositions which provide for a
5 "delayed" release of drug (in which the release of drug is delayed until a specific region of the gastrointestinal tract is reached, following which drug release may be either pulsatile or further modified as indicated above); as well as so-called "repeat action" compositions (in which one dose of drug is released either immediately or some time after administration and further
10 doses are released at a later time).

We prefer that the compositions of the invention provide for a delayed release or, more preferably, a sustained (i.e. prolonged or extended) release of drug over a period of time. More preferred compositions of the invention may be
15 adapted (for example as described herein) to provide a sufficient dose of drug over the dosing interval (irrespective of the number of doses per unit time) to produce a desired therapeutic effect. Release may be uniform and/or constant over an extended period of time, or otherwise.

20 Compositions of the invention may, for example, be in the form of the following, all of which are well known to those skilled in the art:

(a) Coated pellets, tablets or capsules, which may be designed to release at least some of the drug when the formulation in question reaches a
25 particular region of the gastrointestinal tract. Such tablets may, for example be provided with some form of gastro-resistant coating, such as an enteric coating layer, providing for release of at least part of the drug present in the formulation in a specific part of the gastrointestinal tract, such as the intestinal regions.

8
①

7

- 5 (b) Multiple unit or multiparticulate systems, which may be in the form of microparticles, microspheres or pellets comprising drug (which multiple units/multiparticulates may provide for gradual emptying of the formulation containing drug from the stomach into the duodenum and further through the small and large intestine while releasing drug at a pre-determined rate).
- 10 (c) Formulations comprising dispersions or solid solutions of active compound in a matrix, which may be in the form of a wax, gum or fat, or, particularly, in the form of a polymer, in which drug release takes place by way of gradual surface erosion of the tablet and/or diffusion.
- 15 (d) Systems which comprise a bioadhesive layer, which layer may provide for prolonged retention of composition of the invention in a particular region of the gastrointestinal tract (e.g. the stomach). This includes floating or sinking systems (i.e. low and high density systems, respectively), as well as so-called "volume-enlarging" systems.
- 20 (e) So-called "pendent" devices, in which drug is attached to an ion exchange resin, which provides for gradual release of drug by way of influence of other ions present in the gastrointestinal tract, for example, the acid environment of the stomach.
- 25 (f) Devices in which release rate of drug is controlled by way of its chemical potential (e.g. the Osmotic Pump).
- (g) Systems in which drug is released by diffusion through membranes, including multilayer systems.

(h) Devices that act in accordance with an external signal, to release a small amount of drug.

5 (i) Active, self-programmed systems, which may contain a sensing element, which element responds to a particular biological environment to modulate drug delivery.

(j) Silastic controlled release depots, which release drug as a function of
10 diffusion of water and/or gastrointestinal fluids into the device via an entry/exit port, resulting in dissolution and subsequent release of drug.

(k) Combinations of two or more of the above principles.

15 The above principles are discussed at length in numerous prior art references including *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, 57 (1984); *Medical Applications of Controlled Release*, Vol II, eds. Langer and Wise (1984) Boca Raton, Florida, at pages 1 to 34; *Industrial Aspects of Pharmaceuticals*, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) at pages
20 93 to 104; and pages 191 to 211 of "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*", ed. M. B. Aulton (1988) (Churchill Livingstone); as well as the references cited in the above-mentioned documents, the disclosures in all of which documents are hereby incorporated by reference.

25 Suitable modified release formulations may thus be prepared by the skilled person in accordance with standard techniques in pharmacy, as described herein or in the above-mentioned documents, and/or which are well known.

9

We prefer that, in the compositions of the invention, active ingredient is provided together with a pharmaceutically-acceptable carrier. In particular, we prefer that compositions of the invention are presented in the form of active ingredient embedded in a polymer matrix.

5

In this respect, we prefer that the compositions of the invention are provided for oral administration in the form of a so-called "swelling" modified-release system, or a "gelling matrix" modified-release system, in which active ingredient is provided together with a polymer that swells in an aqueous medium (i.e. a "hydrophilic gelling component"). The term "aqueous medium" is to be understood in this context to include water, and liquids which are, or which approximate to, those present in the gastrointestinal tract of a mammal. Such polymer systems typically comprise hydrophilic macromolecular structures, which in a dry form may be in a glassy, or at least partially crystalline, state, and which swell when contacted with aqueous media. Modified release of drug is thus effected by one or more of the following processes: transport of solvent into the polymer matrix, swelling of the polymer, diffusion of drug through the swollen polymer and/or erosion of the polymer, one or more of which may serve to release drug slowly from the polymer matrix into an aqueous medium.

Thus, suitable polymeric materials (i.e. carriers), which may be used as the hydrophilic gelling component of a gelling matrix modified-release composition include those with a molecular weight of above 5000 g/mol, and which either:

- (a) are at least sparingly soluble in; or
- (b) swell when placed in contact with,

aqueous media (as defined hereinbefore), so enabling release of drug from the carrier.

Suitable gelling matrix polymers, which may be synthetic or natural, thus include polysaccharides, such as maltodextrin, xanthan, scleroglucan dextran, starch, alginates, pullulan, hyaluronic acid, chitin, chitosan and the like; other natural polymers, such as proteins (albumin, gelatin etc.), poly-L-lysine; sodium poly(acrylic acid); poly(hydroxyalkylmethacrylates) (e.g. poly(hydroxyethylmethacrylate)); carboxypolymethylene (e.g. Carbopol™); carbomer, polyvinylpyrrolidone; gums, such as guar gum, gum arabic, gum karaya, gum ghatti, locust bean gum, tamarind gum, gellan gum, gum tragacanth, agar, pectin, gluten and the like; poly(vinyl alcohol); ethylene vinyl alcohol; poly(ethylene oxide) (PEO); and cellulose ethers, such as hydroxymethylcellulose (HMC), hydroxyethylcellulose (HEC) hydroxypropylcellulose (HPC), methylcellulose (MC), ethylcellulose (EC), carboxyethylcellulose (CEC), ethylhydroxyethylcellulose (EHEC), carboxymethylhydroxyethylcellulose (CMHEC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylethylcellulose (HPEC) and sodium carboxymethylcellulose (Na CMC); as well as copolymers and/or simple mixtures of any of the above polymers. Certain of the above-mentioned polymers may further be crosslinked by way of standard techniques.

For the compositions of the invention in the form of gelling matrix systems, we prefer that the principal swelling polymer that is employed is HPC, maltodextrin, scleroglucan or carboxypolymethylene, more preferably, PEO, HEC or xanthan, and, especially, HPMC, as well as copolymers and/or simple mixtures of any of these polymers.

1-2 10

11

When PEO, HEC, xanthan and HPMC are employed in (i.e. as at least one of the polymers of) the hydrophilic gelling component, preferred molecular weights (i.e. weight average molecular weights, as determined by standard techniques, such as osmometry, size-exclusion chromatography with a
5 refraction detector (in which molecular weight is determined by way of standard calibration curves), light scattering and/or ultracentrifuge techniques), for these polymers are in the range 5,000 g/mol up to 200,000,000 g/mol, such as up to 100,000,000 g/mol, preferably up to 25,000,000 g/mol and more preferably up to 20,000,000 g/mol. Mixtures of
10 PEO, HEC, xanthan and HPMC polymers with different molecular weights within these ranges may be employed.

Suitable HEC polymers also include those that produce solutions of polymer in water with viscosities, as measured by standard techniques, such as those
15 described generally in the *United States Pharmacopela XXIV* (USP XXIV/NF19) at page 2002 *et seq* (the relevant disclosures in which document are hereby incorporated by reference) of at least 200 cps for a 2% (w/w) aqueous solution and up to 8,000 cps for a 1% (w/w) aqueous solution, preferably at least 250 cps for a 2% aqueous solution and up to
20 5,500 cps for a 1% aqueous solution. Mixtures of HEC polymers with different viscosities within these ranges may be employed, in order, for example, to produce HEC mixtures which produce solutions as mentioned above with "average" viscosities (i.e. a viscosity for the mixture) within the above-mentioned preferred ranges. Similarly, mixtures of HEC polymers
25 (with viscosities and/or "average" viscosities within these ranges) with other above-mentioned polymers may be employed. If HEC is employed as a polymer, it is preferred that the polymer is treated prior to tablet formulation, for example by way of milling and/or precipitating from acetone. Further, it may be desirable to coat a HEC polymer with another

gelling polymer of a low viscosity (such as 6 cps HPMC), for example as described hereinafter. Suitable HEC polymers include those sold under the trademark NATRASOL™ (Aqualon).

- 5 Suitable HPMC polymers also include those that produce 2% w/w solutions of polymer in water with viscosities, as measured by standard techniques, such as those described generally in the *United States Pharmacopeia XXIV* (USP XXIV/NF19) at page 2002 *et seq*, as well as, specifically, at pages 843 and 844 (the relevant disclosures in which document are hereby
10 incorporated by reference), of between 3 and 150,000 cps (at 20°C), such as between 10 and 120,000 cps, preferably between 30 and 50,000 cps and more preferably between 50 and 15,000 cps. Mixtures of HPMC polymers with different viscosities within these ranges may be employed, in order, for example, to produce HPMC mixtures which produce solutions as mentioned
15 above with "average" viscosities (i.e. a viscosity for the mixture) within the above-mentioned preferred ranges. Similarly, mixtures of HPMC polymers (with viscosities and/or "average" viscosities within these ranges) with other above-mentioned polymers may be employed. Suitable HPMC polymers include those fulfilling the *United States Pharmacopeia* standard
20 substitution types 2208, 2906, 2910 and 1828 (see USP XXIV/NF19 for further details). Suitable HPMC polymers thus include those sold under the trademark METHOCEL™ (Dow Chemical Corporation) or the trademark METOLOSE™ (Shin-Etsu).
- 25 Suitable xanthan polymers include those that produce 1% w/w solutions of polymer in water with viscosities, as measured by standard techniques, such as those described generally in the *United States Pharmacopeia XXIV* (USP XXIV/NF19) at page 2002 *et seq*, as well as, specifically, at pages 2537 and 2538 (the relevant disclosures in which document are hereby incorporated

by reference), of between 60 and 2,000 cps (at 24°C), for example between 600 and 1,800 cps and preferably between 1,200 and 1,600 cps. Mixtures of xanthan polymers with different viscosities within these ranges may be employed, in order, for example, to produce xanthan mixtures which
5 produce solutions as mentioned above with "average" viscosities (i.e. a viscosity for the mixture) within the above-mentioned preferred ranges. Similarly, mixtures of xanthan polymers (with viscosities and/or "average" viscosities within these ranges) with other above-mentioned polymers may be employed. Suitable xanthan polymers include those sold under the
10 trademarks XANTURAL™ and KELTROL™ (CPKelco), and SATIAXANE™ (Degussa, Texturant Systems).

The choice of polymer will be determined by the nature of the active ingredient/drug (i.e. Compound A/B/C/D/salt) that is employed in the
15 composition of the invention as well as the desired rate of release. In particular, it will be appreciated by the skilled person, for example in the case of HPMC, that a higher molecular weight will, in general, provide a slower rate of release of drug from the composition. Furthermore, in the case of HPMC, different degrees of substitution of methoxyl groups and
20 hydroxypropoxyl groups will give rise to changes in the rate of release of drug from the composition. In this respect, and as stated above, it may be desirable to provide compositions of the invention in the form of gelling matrix systems in which the polymer carrier is provided by way of a blend of two or more polymers of, for example, different molecular weights, for
25 example as described hereinafter, in order to produce a particular required or desired release profile.

When in the form of gelling matrix systems, we have also found that rate of release of drug from compositions of the invention may be further

14

controlled by way of controlling the drug:polymer ratio within, and the surface area:volume ratio of, individual compositions (e.g. tablets) comprising drug and polymer carrier system.

- 5 Compositions of the invention, whether in the form of a gelling matrix system or otherwise, may contain one or more further excipients (in addition to the polymer carrier system) to further modify drug release, to improve the physical and/or chemical properties of the final composition, and/or to facilitate the process of manufacture. Such excipients are conventional in
10 the formulation of modified release compositions.

For example, compositions of the invention may contain one or more of the following diluents: calcium phosphate (monocalcium phosphate, dicalcium phosphate and tricalcium phosphate), lactose, microcrystalline cellulose,
15 mannitol, sorbitol, titanium dioxide, aluminium silicate and the like. Preferred diluents include microcrystalline cellulose.

Compositions of the invention may contain one or more of the following lubricants: magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and the like.

20

Compositions of the invention may contain a glidant, such as a colloidal silica.

- Compositions of the invention may contain one or more of the following
25 binders: polyvinylpyrrolidone, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol (PEG), a HPMC of a low molecular weight, a MC of a low molecular weight, a HPC of a low molecular weight and the like. Preferred binders include microcrystalline cellulose.

12

15

Compositions of the invention may contain 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, pharmaceutically acceptable salts (e.g. sodium, magnesium or calcium salts) of inorganic acids (such as carbonic acid or phosphoric acid), oxides of magnesium, as well as alkali, and alkaline earth, metal (e.g. sodium, calcium, potassium and the like) sulphates, metabisulphates, propionates and sorbates.

Other further excipients may include colourants, flavourings, tonicity-modifying agents, coating agents, preservatives, etc.

Combinations of the above-stated further excipients may be employed.

It will be appreciated by the skilled person that some of the above mentioned further excipients, which may be present in the final composition of the invention, may have more than one of the above-stated functions. Moreover, further excipients mentioned above may also function as part of a hydrophilic gelling component in a gelling matrix system.

The total amount of further excipients (not including, in the case of gelling matrix systems, the principal polymer carrier) that may be present in the composition of the invention will depend upon the nature of the composition, as well as the nature, and amounts of, the other constituents of that composition, and may be an amount of up to 85%, for example between 0.1 to 75%, such as 0.2 to 65%, preferably 0.3 to 55%, more preferably 0.5 to 45% and especially 1 to 40%, such as 2 to 35% w/w. In any event, the choice, and amount, of excipient(s) may be determined routinely (i.e. without recourse to inventive input) by the skilled person.

In gelling matrix systems, the amount of polymer in the system should be enough to ensure that a sufficient dose of drug is provided over the dosing interval to produce the desired therapeutic effect. Thus, we prefer that at least 60% (such as 80%) of the initial drug content of the composition is released to a patient, and/or under the test conditions described hereinafter, over a period of 2 hours or longer, preferably a period of 4 hours or longer, more preferably a period of 6 hours or longer and particularly over a period of between 8 and 24 hours. Suitable amounts of polymer that may be included, which will depend upon *inter alia* the active ingredient that is employed in the composition, any excipients that may be present and the nature of the polymer that is employed, are in the range 5 to 99.5%, for example 10 to 95%, particularly 15 to 80%, preferably 20 to 75%, more preferably 30 to 70% and especially 35 to 65% w/w. In any event, the choice, and amount, of polymer may be determined routinely by the skilled person.

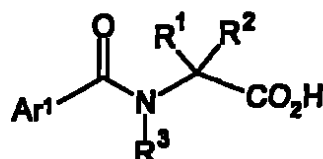
When compositions of the invention are provided in the form of gelling matrix systems, active ingredients (Compounds A, B, C, D, or pharmaceutically-acceptable salts of any of those compounds) that may be mentioned include the free base forms of Compounds A, B, C and, especially, D, as well as salts in which the solubility of that salt in aqueous media (as defined above) is substantially independent of the pH of that medium, particularly pHs in the physiological range typically found in the gastrointestinal tract.

25

Preferred salts of Compound A thus include 1-hydroxy-2-naphthoic acid salts, benzoic acid salts, 2-mesitylenesulphonic acid salts, hydroxy-substituted benzenesulphonic acid salts, 1,5-naphthalenesulphonic acid salts, 1,5-

naphthalenedisulphonic acid salts, particularly, toluenesulphonic acid salts, or, especially, benzenesulphonic acid salts.

Preferred salts of Compounds B, C and D may thus include methanesulphonic acid salts, hippuric acid salts, toluenesulphonic acid salts, pamoic acid salts, 1,5-naphthalenedisulphonic acid salts, terephthalic acid salts, succinic acid salts, salts of tartaric acid and derivatives thereof, such as O,O'-dibenzoyltartaric acid salts and O,O'-di-*para*-toluoyltartaric acid salts, 2,2,3,3-tetramethyl-1,4-dibutanoic acid salts, 1,2-cyclopentanedi-carboxylic acid salts, or acid addition salts in which the acid is a derivative of hippuric acid, for example an acid of formula I,



wherein

Ar¹ represents phenyl or naphthyl, both of which are optionally substituted by one or more substituents selected from halo (e.g. chloro), nitro, C₁-6 alkyl, C₁-6 alkoxy, hydroxy and phenyl; and R¹, R² and R³ independently represent H or C₁-3 alkyl.

It will be appreciated by the skilled person that when Ar¹ represents phenyl and R¹, R² and R³ all represent H, then the acid of formula I is hippuric acid.

Preferred Ar¹ groups include phenyl, which phenyl group is optionally substituted by phenyl (for example in the 4-position relative to the point of attachment of the C(O) group), chloro (for example in the 3- and/or 4-positions relative to the C(O) group), nitro (for example in the 4-position relative to the C(O) group) and/or C₁-4 alkyl, such as methyl (for example

18

in the 2- and/or 4-positions relative to the C(O) group); and naphthyl. More preferred values of Ar¹ include phenyl, 4-phenylphenyl (biphenyl), 3,4-dichlorophenyl, 2-naphthyl, 4-nitrophenyl and 2,4,6-trimethylphenyl.

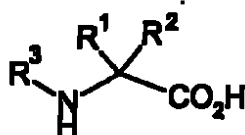
- 5 Preferred R¹ and R² groups include H and methyl. It is preferred that R¹ and R² either both represent H or both represent methyl.

Preferred R³ groups include H.

- 10 When R¹ and R² both represent methyl, it is preferred that Ar¹ represents phenyl. When R¹ and R² both represent H, it is preferred that Ar¹ represents 4-nitrophenyl, 2,4,6-trimethylphenyl or, especially, 3,4-dichlorophenyl, 2-naphthyl or 4-phenylphenyl (biphenyl).

- 15 Acids of formula I are commercially available (e.g. hippuric acid, 4-nitrohippuric acid and 2-, 3- or 4-methylhippuric acid), or may be prepared in accordance with standard techniques.

For example acids of formula I may be prepared by reaction of a compound
 20 of formula II,



II

wherein R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined, with an acid chloride of formula III,



III

- 25 wherein Ar¹ is as hereinbefore defined, for example in the presence of base, e.g. aqueous NaOH, in accordance with classical Schotten-Baumann procedures (see, for example, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1033).

1614

19

Neutralisation with acid, e.g. conc. hydrochloric acid, may precipitate the acid of formula I, which may be recrystallised if necessary from various solvents, e.g. *iso*-propyl alcohol, methanol, ethanol, acetone and water, or mixtures of those solvents.

5

Alternatively, ester (e.g. lower alkyl ester) derivatives of compounds of formula II, optionally in the form of a salt, e.g. the hydrochloride salt, can be reacted with an acid chloride of formula III, in the presence of base, e.g. triethylamine, in a suitable solvent, e.g. dichloromethane, to give an ester-

10 amide of formula IV,



wherein R^4 represents lower alkyl (such as C_{1-6} alkyl) or lower alkylphenyl (e.g. C_{1-3} alkylphenyl) and Ar^1 , R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined (see, for example, *J. Heterocyclic Chem.* 1973, 10, 935, *Tetrahedron* 1989, 15 45, 1691 and *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 8929). Ester-amides of formula IV may be solids at room temperature and may thus be purified by crystallisation following their formation, if appropriate. Compounds of formula IV may then be converted to compounds of formula I by standard hydrolysis, e.g. with aqueous sodium hydroxide followed by addition of an acid, e.g. hydrochloric acid, to precipitate the product. Recrystallisation may then be carried out, if required.

Compounds of formulae I, II and IV in which R^3 represents C_{1-3} alkyl may be made by standard alkylation of a corresponding compound of formula I, 25 II or IV in which R^3 represents H.

Compounds of formulae II (and ester derivatives) and III are commercially available or may be made readily by way of routine techniques.

Preferred salts of Compound D include methanesulphonic acid, pantoic
5 acid, 1,5-naphthalenedisulphonic acid, hippuric acid, terephthalic acid, succinic acid, O,O'-dibenzoyl-D-tartaric acid, O,O'-di-*para*-toluoyl-D-tartaric acid, 2,2,3,3-tetramethyl-1,4-dibutanoic acid and 1,2-cyclopentanedicarboxylic acid salts, and acid addition salts in which the acid is a compound of formula I as hereinbefore defined, for example 4-
10 phenylhippuric acid, (3,4-dichlorobenzoylamino)acetic acid and [(naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid salts. Particularly preferred salts of Compound D include methanesulphonic acid salts.

Preferred salts of Compound C include methanesulphonic acid salts and
15 toluenesulphonic acid salts e.g. *para*-toluenesulphonic acid salts.

Preferred active ingredients for use in the compositions of the invention, and especially gelling matrix systems, include Compound D and pharmaceutically acceptable salts thereof, particularly Compound D in the
20 form of the free base or in the form of a methanesulphonic acid salt.

Suitable amounts of active ingredient in the compositions of the invention, whether in the form of gelling matrix systems or otherwise, depend upon many factors, such as the nature of that ingredient (free base/salt etc), the
25 dose that is required, and the nature, and amounts, of other constituents of the composition. However, they may be in the range 0.5 to 80%, for example 1 to 75%, such as 3 to 70%, preferably 5 to 65%, more preferably 10 to 60% and especially 15 to 55% w/w. In any event, the amount of

15
X
/

21

active ingredient to be included may be determined routinely by the skilled person.

Typical daily doses of Compounds A, B, C or D, or pharmaceutically-
5 acceptable salts of any of these compounds, are in the range 10 to 2000 mg,
e.g. 25, such as 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 compositions (e.g. tablets) that are
administered during the course of that day. Preferred daily doses are in the
10 range 50 to 1000 mg, such as 100 to 500 mg. Typical doses in individual
compositions of the invention (e.g. tablets) are thus in the range 15 to 500
mg, for example 40 to 400 mg.

Compositions of the invention such as those described hereinbefore may be
15 made in accordance with well known techniques such as those described in
the references mentioned hereinbefore. Compositions of the invention that
are in the form of gelling matrix systems may be prepared by standard
techniques, and using standard equipment, known to the skilled person,
including wet or dry granulation, direct compression/compaction, drying,
20 milling, mixing, tableting and coating, as well as combinations of these
processes, for example as described hereinafter.

Although compositions of the invention are preferably adapted to be
administered orally, their use is not limited to that mode of administration.
25 Parenteral modified release compositions of the invention, which may
include systems that are well known to those skilled in the art, such as those
based upon poloxamers, biodegradable microspheres, liposomes,
suspensions in oils and/or emulsions, may be prepared in accordance with
standard techniques, for example as described by Leung *et al* in "Controlled

Drug Delivery: Fundamentals and Applications" (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*; vol. 29), 2nd edition, eds. Robinson and Lee, Dekker (1987) at Chapter 10, page 433, the disclosure in which document is hereby incorporated by reference.

5

The compositions of the invention may be dosed once or more times daily (e.g. up to six times, but preferably no more than twice, daily), irrespective of the number of individual units (formulations/compositions) that are administered as part of one "dose".

10

The compositions of the invention are useful in the delivery of Compounds A, B, C, D and pharmaceutically-acceptable salts thereof to patients. As Compounds A, B, C, 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 compositions of the invention are also expected to be useful in the treatment of such disorders.

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

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

16
24

23

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

Compositions of the invention have the advantage that they may provide a
5 modified release of Compounds A, B, C, D or a pharmaceutically-
acceptable salt of any of these compounds, in order to obtain a more even
and/or prolonged effect against cardiac arrhythmias and may thus provide
efficient dosing of active ingredient preferably no more than once or twice
daily. Certain compositions of the invention may achieve this release in an
10 essentially pH-independent manner.

Compositions 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
15 like regulatory status.

The invention is illustrated, but in no way limited, by the following
examples, in which:

20 Figure 1(a) shows the drug release profile (scaled to 100%) at different pHs
of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from a
specific grade of HPMC polymer (METOLOSETM 65SH1500; Shin-Etsu).

Figure 1(b) shows the drug release profile (scaled to 100%) at different pHs
25 of Compound A in the form of the free base from tablets made from a
specific grade of HPMC polymer (METOLOSETM 65SH1500; Shin-Etsu).

Figure 2(a) shows the drug release profile (scaled to 100%) at different pHs of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from a specific grade of PEO polymer (molecular weight 4×10^6 g/mol).

- 5 Figure 2(b) shows the drug release profile (scaled to 100%) at different pHs of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from a specific grade of HEC polymer (NATRASOL® 250M Pharm).

- 10 Figure 2(c) shows the drug release profile (scaled to 100%) at different pHs of Compound A in the form of the free base from tablets made from a specific grade of PEO polymer (molecular weight 4×10^6 g/mol).

- 15 Figure 2(d) shows the drug release profile (scaled to 100%) at different pHs of Compound A in the form of the free base from tablets made from a specific grade of HEC polymer (NATRASOL® 250M Pharm).

- Figure 3 shows the drug release profile (scaled to 100%) at pH 6.8 of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made *via* different processes from a specific grade of HPMC polymer (METOLOSE™ 65SH400; Shin-Etsu).

- 25 Figure 4(a) shows the drug release profile (scaled to 100%) at pH 1.0 of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from three specific grades of HPMC polymer with different degrees of substitution (METOLOSE™ 60SH50, METOLOSE™ 65SH50 and METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

Figure 4(b) shows the drug release profile (scaled to 100%) at pH 6.8 of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from three

12
9
1

25

specific grades of HPMC polymer with different degrees of substitution (METOLOSE™ 60SH50, METOLOSE™ 65SH50 and METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

- 5 Figure 4(c) shows the drug release profile (scaled to 100%) at pH 6.8 of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from three specific grades of HPMC polymer with different molecular weights (METOLOSE™ 65SH400, METOLOSE™ 65SH50 and METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

10

Figure 5 shows the drug release profile at pH 6.8 of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), in which the tablets comprise different drug: polymer ratios.

15

Figure 6 shows the drug release profile at pH 6.8 of the benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from specific grades of HPMC polymer (METOLOSE™ 60SH50 and METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), either alone or dry mixed together in different weight ratios.

20

Figure 7 shows the drug release profile (scaled to 100%) at pH 6.8 of Compound A in the form of the free base and as the benzenesulphonate salt thereof from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

25

Figure 8 shows the drug release profile at pH 6.8 of benzenesulphonate salt of Compound A from tablets made from a blend of specific grades of HPMC polymers (METHOCEL™ K100LV CR and METHOCEL™ K4M; Dow) (average of six tablets).

Figure 9 shows the drug release profile at different pHs of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METOLOSETM 65SH50; Shin-Etsu).

5

Figure 10 shows the drug release profile at different pHs of Compound D (free base) from tablets made from a blend of specific grades of HPMC polymers (METHOCELTM 60SH50 and METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu).

10

Figure 11 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base and various salts thereof) from tablets made from a blend of specific grades of HPMC polymers (METHOCELTM 60SH50 and METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu).

15

Figure 12 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base and various salts thereof) from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu).

20 Figure 13 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu), in which the tablets comprise different drug:polymer ratios (8 mm tablet size; 125 mg tablet weight; different doses of drug).

25

Figure 14 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu), in which the tablets comprise

28

27

different drug:polymer ratios (12 mm tablet size; 625 mg tablet weight; different doses of drug).

Figure 15 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu), in which the tablets comprise different drug:polymer ratios (8 mm tablet size; different tablet weights; same dose of drug).

Figure 16 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of xanthan gum (XANTURAL[®] 180; CPKelco) in which the tablets comprise different drug:polymer ratios (8 mm tablet size; 125 mg tablet weight; different doses of drug).

15

Figure 17 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of xanthan gum (KELTROL[®] D; CPKelco).

Figure 18 shows the drug release profile at pH 6.8 of Compound D (free base) from tablets made from a specific grade of xanthan gum (XANTURAL[®] 180; CPKelco), in which the tablets comprise different drug:polymer ratios (8 mm tablet size; different tablet weights; same dose of drug).

25

Figure 19 shows the drug release profile at different pHs of the methanesulphonate salt of Compound D from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METHOCELTM 60SH10000; Shin-Etsu), in

28

which the tablets comprise different drug:polymer ratios (8 mm tablet size; 152 mg tablet weight; different doses of drug).

Figure 20 shows the drug release profile at different pHs of the methanesulphonate salt of Compound D from tablets made from a specific grade of HPMC polymer (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), in which the tablets comprise different drug:polymer ratios (12 mm tablet size; 760 mg tablet weight; different doses of drug).

10 Preparation A

Preparation of Compound A and Benzenesulphonate Salt Thereof

(i) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitrile

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 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 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).

2719

29

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 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

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 (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]-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 to 0°C. A solution of tosyl chloride (38.70 g, 0.203 mol) in methylene

30

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
5 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
10 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 slurry was cooled to 0 to 5°C over *ca.* 1 hour with slow agitation and held
15 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%.

20 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

Water (2.5 L, 10 vol.) followed by epichlorohydrin (500 mL, 4 eq.) were
25 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 needs to be slower at the start of the addition than at the end in order to keep

2220

31

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
5 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.

10 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-Benzyl-3,7-dihydroxy-1-phenylsulphonyl-1,5-diazacyclooctane

15 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 portion (no exotherm seen), and the reaction was heated at reflux for 6 hours
20 (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 temperature was now 110°C. A further 250 mL of solvent was collected at
25 110°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

32

(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),
5 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
10 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
15 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
20 (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
25 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

27 21

33

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

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. 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 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 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

34

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 formed. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 7°C.

- 5 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%).

¹H NMR (CD₃OD + 4 drops D₂O): 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).

- 10 API MS: m/z = 219 [C₁₃H₁₈N₂O+H]⁺.

(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.

22
1
2

35

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 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).

5 (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
10 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 product was isolated and purified. Analysis was performed on the purified product.

15 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).

This reaction may also be performed using a lower weight ratio of catalyst
20 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 Rh/C) and/or by improving the mass transfer properties of the reaction mixture (the skilled person will appreciate that improved mass transfer may
25 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. between 4:10 and 1:20.).

(ix) Compound A, benzenesulphonic acid salt monohydrateMethod 1

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 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.

25

(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

23
2

37

then cooled to room temperature, and was stirred for 2 days. The resin was removed by filtration.)

An assay was performed to calculate the required amount of
5 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
10 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-
15 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.)

20

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
25 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)

5 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).

10 Method 2

(a) 3-(4-Cyanoanilino)propyl benzenesulfonate

To the solution of 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrile (from step (i) Alternative 3 above, assumed 43.65 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (360 mL total solution volume) was added, sequentially,
15 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), 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
20 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 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
25 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 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,

24
2

39

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 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-

40

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
5 (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
10 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 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
15 (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%).

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

Recrystallisation procedure:

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
25 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 : 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%).

25
X
J

(x) Compound A (free base)

Method I

- 5 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
- 10 (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.
- 15 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
- 20 40°C for 60 hours to give an off-white powder (26.3 g; 74%).
- ^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,
- 25 68.46, 96.61, 111.64, 121.03, 133.43.
- MS (ES): m/z = 385.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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
5 (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
10 (95:5:0 to 95:0:5), to give the title compound (5.8 g, 73.9%).

Preparation B(I)Preparation of Compound B (Method I)15 (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
20 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
25 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

(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%,
5 0.76 L, 4.51 mol) was added to solid 3-benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-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
10 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
15 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
20 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%).

25

(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

44

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.

5 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

10 the clear solution was cooled to -10°C . A solution of HCl in dioxane (4 M) 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

15 (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

20 (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

25 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

27
J

45

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%).

5

(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 CHCl₃ 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-cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulphonate (see Preparation A(ii) above; 2.1 g, 6.2 mmol) and K₂CO₃ (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 NaHCO₃, before being dried (Na₂SO₄) 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.

25 (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-cyanoanilino)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- $\{[3-(9\text{-oxa-}3,7\text{-}$
5 $\text{diazabicyclo}[3.3.1]\text{non-}3\text{-yl)propyl]amino\}$ 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
10 x 150 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) 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

28
Ph

47

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
5 tert-butyl ester

Alternative 1(a) 2-(tert-Butyloxycarbonylamino)ethyl tosylate

- 10 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
15 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
20 (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%).

m.p. 64-66°C.

- 25 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) [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.

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⁺).

29
49Alternative 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
5 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see
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)
10 were added to the residue and the mixture extracted with ethyl acetate
(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 sub-
title compound (3.80 g, 76%).

15 m.p. 157-159°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 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⁺).

20

(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]-
25 propionamide (see step (a) above; 5 g, 12 mmol) in potassium *tert*-butoxide
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

50

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%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (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: $m/z = 316$ (MH^+).

10 Alternative 3

(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
15 Preparation A(vi) above) used. Toluene (420 mL, 7 vols) and aqueous 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
20 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
25 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.

30
22
3

51

(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
5 -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
10 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*-
15 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*-
20 (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.
25 The mixture was stirred slowly and cooled to 7°C. The solid was collected 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 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s)

5 (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*-butyloxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-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 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 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). 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 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-

31
2
H

53

(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (14.20 g, 41.21 mmole, 0.2 eq) was added in one portion (charged as a solid rather 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 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%.
10 The combined yield of sub-title compound (a white solid) was 102.86 g, 183.11 mmole, 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
15 (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

20 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
25 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

54

under reduced pressure to give the sub-title compound as a yellow solid (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)
5 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⁺).

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
10 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,
15 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
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
20 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
filtered through kieselguhr and was washed with ethanol (590 mL, 1.84 vol).
25 The resulting solution of sub-title compound (assumed 154.85 g, 100%) was
used directly in a subsequent reaction.

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,

32
M

55

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, 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 in a subsequent reaction.

20

(iii) Compound B

Method 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
5 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
10 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),
15 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⁺).

Method II

20 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), 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
25 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 mobile phase X:DCM 1:1 v/v (in which X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation

57

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, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned
5 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 left to cool to room temperature. A white solid crystallised. The mixture
10 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%).

m.p. 113.5°C

15 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, br), 6.66 (2H, d), 7.39 (2H, d)

MS: m/z = (MH⁺, 430)

20 Preparation C

Preparation of Compound C

(i) 4-(4-Cyanophenyl)but-3-yn-1-ol

Potassium carbonate (376.7 g, 2.5 mol eq.) was dissolved in a mixture of
25 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 (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

58

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 over five minutes. The combined mixture was then heated to 80°C for three
5 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 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
10 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%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.599-7.575 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH), 7.501-
15 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

(ii) 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitrile

20 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
25 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%.

59

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-Cyanophenyl)butyl toluenesulphonate

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

(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.

60

(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-
- 5 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.
- 10 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
- 15 compound as an off-white solid. The crude material was used in the next step without further purification.

(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
- 20 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
- 25 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

35
M

61

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/
5 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
10 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
15 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 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
20 layer was washed sequentially with 25% aqueous sodium hydroxide (100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL). The material was then dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford title compound as an off-white powder (19 g). The lots were blended together.

Preparation DPreparation of Compound D(i) 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonitrile

- 5 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 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.

10

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

- A 3L, three-necked flask equipped with a magnetic stirrer and a thermometer was charged with *tert*-butyl 9-oxa-3,7-
15 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-[(2S)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (41.2 g, 0.235 mol, see step (i) above), 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
20 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.

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

25

- A 3L, three-necked flask equipped with a magnetic stirrer, a thermometer 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).

236

63

Trifluoroacetic acid (0.352 L) was added slowly at room temperature and the resulting solution was stirred for three hours, at which point TLC 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 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

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 *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).

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).

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⁺).

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

37
34

65

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, 5 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 10 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 15 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 20 (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). 25 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%).

m.p. 99-101°C

66

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).

5 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 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 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)

20 Preparation of Other Salts of Compound A

para-Toluenesulphonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, 1,5-naphthalene-sulphonic acid and 2-mesitylenesulphonic acid salts of Compound A were prepared by dissolving Compound A (prepared using analogous techniques to those described in Preparation A described above) in ethyl acetate and adding a solution of the appropriate acid in methanol, followed by standard work up and isolation. Benzoic acid, *para*-hydroxybenzenesulphonic acid and 1,5-naphthalenedisulphonic acid salts were prepared in a similar fashion.

38
\$

67

Preparation of Salts of Compound C

Methanesulphonic acid and *para*-toluenesulphonic acid salts of Compound C were prepared by dissolving Compound C (prepared using analogous techniques to those described above) in methanol and adding, directly, the
5 appropriate acid, followed by standard work up and isolation.

Preparation of Salts of Compound D

Methanesulphonic acid and hippuric acid salts of Compound D were prepared by dissolving Compound D (prepared using analogous techniques
10 to those described above) in methanol and adding the appropriate acid (directly in the case of methanesulphonic acid and as a solution in methanol in the case of hippuric acid), followed by standard work up and isolation. The methanesulphonic acid salt was also prepared by dissolving Compound D in ethyl acetate and adding methanesulphonic acid as a solution in ethyl
15 acetate, followed by seeding, standard work up and isolation. 1,5-Napthalenedisulphonic acid, terephthalic acid, succinic acid, O,O'-di-*para*-toluoyl-*D*-tartaric acid and pamoic acid salts were prepared in a similar fashion. A hemisuccinic acid salt of Compound D was prepared by dissolving Compound D and succinic acid in *isopropanol*, followed by
20 seeding, standard work up and isolation. O,O'-dibenzoyl-*D*-tartaric acid, 2,2,3,3-tetramethyl-1,4-dibutanoic acid and 1,2-cyclopentanedi-carboxylic acid salts were prepared by dissolving Compound D in ethyl acetate and adding the appropriate acid as a solution in methanol, co-evaporation of solvents, addition of further ethyl acetate, crystallisation, standard work up
25 and isolation.

Compound D, [(biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid salt was prepared as follows:

68

(a) [(Biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid methyl ester

Dichloromethane (50 mL) and then triethylamine (11.2 mL, 79.6 mmol, 2.0 eq) were added to glycine methyl ester hydrochloride (5.0 g, 39.8 mmol, 1.0 eq). The mixture was stirred and cooled to -5°C using an ice/methanol bath. A suspension of biphenyl-4-carbonyl chloride (8.26 g, 39.8 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (25 mL) was added over 22 minutes. The mixture was stirred for 3 hours at -5°C , and then left to stir at room temperature overnight (16 hours). Water (75 mL) was added and the mixture was stirred rapidly for 30 minutes at room temperature. The layers were separated. The organic layer was washed with water (75 mL), then evaporated to dryness using a rotary evaporator to give an off-white solid (6.58 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.82 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)

m.p. 127–128 $^{\circ}\text{C}$

(b) [(Biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid

[(Biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid methyl ester (6.58 g, 25 mmol, 1.0 eq., from step (a) above) was added to the flask followed by aqueous sodium hydroxide (1M, 84 mL, 50 mmol, 2.0 eq). The mixture was heated to 50°C using an oil bath for 5 hours. The solution was then stirred overnight (16 hours) at room temperature. On cooling, a white precipitate formed. The mixture was cooled further to 5°C using an ice/water bath. Concentrated hydrochloric acid (8 mL) was added very slowly to the cooled solution, ensuring that the temperature did not rise above 10°C . The mixture was stirred for 15 minutes and was then filtered. The white solid was air dried for 30 minutes and then dried *in vacuo* at 40°C for 16 hours to give an off-white solid (5.75 g, 93%).

4/29

69

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.58 (s, 1H)

mp 217-217.5°C

5

(c) Recrystallisation of [(biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid

Methanol (100 mL, 20 vols) was added to [(biphenyl-4-carbonyl)amino]-acetic acid (5.0 g, from step (b) above). The mixture was heated to 62°C using an oil bath whilst being stirred. The resulting pale orange solution was held at this temperature for 10 minutes. The solution was allowed to cool to room temperature, and then was cooled further to 5°C using an ice/water bath. Crystallisation began at approximately 30°C. The precipitate was collected by filtration, air dried for 15 minutes, then dried *in vacuo* at 40°C for 26 hours to give colourless crystals (2.9 g, 58 %).

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 12.58 (s, 1H)

(d) Compound D, [(biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid salt

20 [(Biphenyl-4-carbonyl)amino]acetic acid (1.14 g, see steps (b) or (c) above) and Compound D (2 g, prepared analogously to methods described hereinbefore) were dissolved in hot *iso*-propanol (40 mL). On cooling to room temperature a crystalline precipitate formed which was filtered, washed with *iso*-propanol (2 x 20 mL) and sucked dry on the filter. Drying for 6 hours *in vacuo* at 40°C gave the salt as a colourless, crystalline solid (2.50 g, 80%).

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.3-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.0-3.1 (2H, m),

70

3.82 (2H, s), 3.88 (2H, d), 3.95-4.05 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 6.65 (1H, t),
7.14 (2H, d), 7.35-7.55 (3H, m), 7.7-7.85 (6H, m), 7.96 (2H, d), 8.75 (1H, t)
mp 143-143.5°C

- 5 Compound D, (3,4-dichlorobenzoylamino)acetic acid salt was prepared as follows:

(a) (3,4-Dichlorobenzoylamino)acetic acid methyl ester

Dichloromethane (150 mL) and then triethylamine (33.0 mL, 234 mmol, 2.0
10 eq.) were added to glycine methyl ester hydrochloride (14.7 g, 117 mmol,
1.0 eq.). The mixture was stirred and cooled to 2°C using an ice/water bath.
A solution of 3,4-dichlorobenzoyl chloride (24.55 g, 117 mmol, 1.0 eq.)
in dichloromethane (75 mL) was added over 7 minutes. The mixture was
stirred for 1 hour at 2°C, then left to stir at room temperature overnight (16
15 hours). Water (225 mL) was added and the mixture was stirred rapidly for
30 minutes at room temperature. The layers were separated. The organic
layer was washed with water (225 mL), then evaporated to dryness using a
rotary evaporator to give an off-white solid. The isolated solid (26.18 g,
85%) was added to dichloromethane (300 mL, 10 vols.) with 1M sodium
20 hydroxide solution (300 mL, 10 vols). The lower organic layer was
concentrated to dryness *in vacuo* (25.91 g, 84 %).

m.p. 133.2- 134.3°C

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 3.66 (1H, s, CH_3), 4.03 (2H, d, $J = 6$, CH_2), 7.78-
7.87 (2H, m, CH), 8.100 (1H, s, CH), 9.18 (1H, t, $J = 5.7$, NH).

25

(b) (3,4-Dichlorobenzoylamino)acetic acid

(3,3-Dichlorobenzoylamino)acetic acid methyl ester (25.91 g, 100 mmol,
1.0 eq., see step (a) above) was added to the flask followed by aqueous
sodium hydroxide (1M, 198 mL, 200 mmol, 2.0 eq.). The mixture was

40
F
X

71

heated to 50°C using an oil bath for 2 hours. On cooling, a white precipitate formed. The mixture was cooled further to 5°C using an ice/water bath. Concentrated hydrochloric acid (60 mL) was added very slowly to the cooled solution, ensuring that the temperature did not rise above 10°C. The mixture was stirred for 10 minutes and was then filtered. The white solid was air dried for 15 minutes and then dried *in vacuo* at 40°C for 16 hours to give an off-white solid (19.15 g, 78%).

m.p. 140.0 - 140.3°C

δ_H (300 MHz, DMSO- D_6) 3.94 (2H, d, $J = 6$, CH₂), 7.77- 7.87 (2H, m, CH), 8.10 (1H, s, CH), 9.06 (1H, t, $J = 6$), 12.66 (1H, bs, OH)

(c) Compound D, (3,4-dichlorobenzoylamino)acetic acid salt

(3,4-Dichlorobenzoylamino)acetic acid (0.56 g, see step (b) above) and Compound D (1.02 g; prepared analogously to procedures described hereinbefore) were dissolved in hot ethyl acetate (4 mL). On cooling to room temperature, a crystalline precipitate formed which was filtered, washed with ethyl acetate (15 mL) and sucked dry on the filter. Drying overnight *in vacuo* at 40°C gave the title salt as a colourless, crystalline solid (0.92 g, 58%).

m.p. 128.5-130.5°C

1H -NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 1.34 (9H, s), 2.26 (2H, t), 2.3-2.5 (3H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.01 (2H, d), 4.1-4.2 (1H, m), 6.69 (1H, t), 7.12 (2H, d), 7.7-7.8 (3H, m), 7.84 (1H, dd), 8.09 (1H, dd) 8.92 (1H, t)

25

Compound D, [(naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid salt was prepared as follows:

72

(a) [(Naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid methyl ester

Dichloromethane (66 mL) and then triethylamine (14.6 mL, 105 mmol, 2.0 eq.) were added to glycine methyl ester hydrochloride (6.61 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.). A white precipitate appeared on the addition of the triethylamine, and the solution became a lot thicker. The mixture was stirred and cooled to 2°C using an ice/water bath. A solution of 2-naphthoyl chloride (10.07 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (33 mL) was added over 15 minutes. The pale brown mixture was stirred for 25 hours at 5°C. Water (100 mL) was added and the mixture was stirred rapidly for 30 minutes at room temperature. The layers were separated. The organic layer was washed with sodium hydroxide (1M, 100 mL) and then evaporated to dryness using a rotary evaporator to give an off-white solid (12.21 g, 96 %). m.p. 117.7- 118.1°C

δ_H (400 MHz, DMSO- D_6) 3.68 (3H, s, CH₃), 4.08 (2H, d, $J = 4.5$, CH₂), 7.59- 7.66 (2H, m, CH), 7.935- 8.015 (4H, m, CH), 8.491 (1H, s, CH), 9.124 (1H, t, $J = 45.6$, NH)

(b) [(Naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid

[(Naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid methyl ester (10.03 g, 41 mmol, 1.0 eq., see step (a) above) was added to the flask followed by aqueous sodium hydroxide (1M, 120 mL, 123 mmol, 3.0 eq.). The mixture was heated to 55°C using an oil bath for 2 hours. The mixture was cooled to 5°C using an ice/water bath. Concentrated hydrochloric acid (50 mL) was added very slowly to the cooled solution, ensuring that the temperature did not rise above 10°C. A dense yellow precipitate was formed. The mixture was stirred for 10 minutes and was then filtered. The yellow solid was air dried for 15 minutes and then dried *in vacuo* at 40°C for 16 hours (8.73 g, 93 %). Methanol (50 mL, 10 vols) and water (100 mL, 20 vols) were added

41
SM
21

73

to a portion of the sub-title compound (5.0 g, 22 mmol). The mixture was heated to 70°C using an oil bath whilst being stirred. The solution was held at this temperature for 10 minutes, and then was allowed to cool further to 5°C using an ice/water bath. Crystallisation began at approximately 30°C.

5 The precipitate was collected by filtration, air dried for 15 minutes, then dried *in vacuo* at 40°C for 2 hours (3.2 g, 64 %). The isolated sub-title compound (3.2 g, 0.014 mol, 64 %) was added to water (100 mL, 20 vols) and methanol (50 mL, 10 vols). The mixture was heated to 70°C to dissolve the solid. The solution was allowed to cool to room temperature,

10 crystallisation occurred on cooling. The mixture was cooled further to 2°C, and then was filtered using a sinter funnel. The solid was air dried for 10 minutes, then dried *in vacuo* at 40°C for 16 hours (2.21 g, 44 %).

m.p. 167.1 - 167.4°C

δ_H (400 MHz, DMSO- D_6) 3.98 (2H, d, $J = 5.6$, CH₂), 7.58-7.65 (2H, m, CH), 7.95- 8.05 (4H, m, CH), 8.49 (1H, s, CH), 8.99 (1H, t, $J = 5.6$, NH), 12.63 (1H, bs, OH)

15

(c) Compound D, [(naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid salt

[(Naphthalene-2-carbonyl)amino]acetic acid (0.51 g, see step (b) above) and

20 Compound D (1.01 g; prepared analogously to procedures described hereinbefore) were dissolved in methyl *iso*-butyl ketone (30 mL) at 100°C. On cooling to room temperature a crystalline precipitate formed which was filtered, washed with acetone (25 mL) and sucked dry on the filter. Drying over a weekend *in vacuo* at 40°C gave the title salt as a colourless,

25 crystalline solid (1.17 g, 77%).

m.p. 138.5 - 140°C

1H -NMR (300MHz, DMSO- D_6) δ 1.34 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.3-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.0-3.1 (2H, m),

74

3.81 (2H, s), 3.92 (2H, d), 3.95-4.05 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 6.68 (1H, t),
7.11 (2H, d), 7.5-7.7 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.9-8.1 (4H, m), 8.47 (1H,
d), 8.85 (1H, t).

5 Tablet Manufacture

Tablets were manufactured using a standard tableting machine (Kilian SP300) in accordance with standard procedures.

Where appropriate, mixtures of polymer, drug and, if present, other
10 excipients, were dry mixed (for example in a mortar) or wet or dry
granulated using standard techniques. In relation to ethanol and water
granulation on a small scale, active ingredient, polymer and, if appropriate,
further excipient were dry mixed together in a mortar. An appropriate
quantity of solvent was added with mixing. The granulate was dried at
15 50°C for 16 hours.

Test Method

Drug/time release profiles for the tablets were determined using a *United
States Pharmacopoeia* Method II (European Pharmacopoeia Paddle
20 Method) apparatus with a UV detector and a paddle speed of 50 rpm (unless
otherwise specified). A basket (see *Int. J. Pharm.*, 60 (1990) 151)
containing the tablet was placed 1 cm above the paddle. The release
medium was phosphate buffer (pH=6.8) or HCl (pH=1.0). The temperature
in the release bath was 37°C. The volume of the release medium was 1000
25 mL, unless otherwise specified.

42
~~42~~Materials

Unless otherwise specified, HPMC polymers were obtained from Shin-Etsu (trademark METOLOSETM). Specific grades and their USP equivalents are indicated below (once only, on the first occasion that they are disclosed).

5

Example 1

HPMC (65SH1500; eq. to USP HPMC 2906, 1500 cps) was dry mixed together with Compound A (free base and benzenesulphonate salt thereof) in a weight ratio of 1:1. Tablets (diameter 10 mm) were made by direct
10 compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 250 mg. Drug release profiles were determined (pH 1.0 and 6.8) and are shown in Figures 1(a) and 1(b).

Example 2

15 Polymers (HEC (NATRASOL[®] 250M Pharm; Aqualon) and PEO (MW 4×10^6 g/mol; POLYOX[®] Union Carbide) were individually dry mixed together with Compound A (free base and benzenesulphonate salt thereof) in a weight ratio of 1:1. Tablets (diameter 10 mm) were made using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 250 mg. The HEC tablets
20 were coated with HPMC (viscosity 6 cps) by placing them in a 10% HPMC (eq. to USP HPMC 2910, 6 cps) solution in water and drying in air at room temperature. Drug release profiles were determined (pH 1.0 and 6.8) and are shown in Figures 2(a) to 2(d).

Example 3

25 Separate batches of the benzenesulphonate salt of Compound A (45 mg/tablet), HPMC (65SH400; eq. to USP HPMC 2906, 400 cps; 35 mg/tablet), calcium phosphate (10 mg/tablet), polyvinylpyrrolidone (PVPK90 (BASF); 8 mg/tablet) and PRUV[®] (sodium stearyl fumarate;

76

Penwest Pharmaceuticals; 2 mg/tablet) were dry mixed together. For the first batch, tablets were made *via* direct compression using the Kilian SP300 of the dry mixed material. For the second batch, the dry mixture was ethanol granulated and dried. For the third batch, the dry mixture was water
5 granulated and dried. Granules were then compressed using Kilian SP300. The tablet weight was about 100 mg in each case. Drug release profiles were determined for the three batches (pH 6.8) and are shown in Figure 3.

Example 4

10 HPMC with different molecular weights (65SH50 (eq. to USP HPMC 2906, 50 cps), 65SH400 and 65SH1500), and/or different degrees of substitution (60SH50 (eq. to USP HPMC 2910, 50 cps), 65SH50 and 90SH100 (eq. to USP HPMC 2208, 100 cps), were dry mixed together with the benzenesulphonate salt of Compound A in a weight ratio of 1:1. Tablets
15 (with a diameter of 10 mm) were made using the Kilian SP300. The tablet weight was about 250 mg. Drug release profiles were determined for formulations with different degrees of substitution (pH 1.0 (see Figure 4(a) and pH 6.8 (see Figure 4(b))) and for formulations with different molecular weights (pH 6.8; see Figure 4(c)).

20

Example 5

HPMC (60SH10000; eq. to USP HPMC 2910, 10,000 cps) was dry mixed together with the benzenesulphonate salt of Compound A in different weight ratios (25% salt, 60% salt and 75% salt). Tablets were direct compressed
25 using the Kilian SP300. The final tablet weights were about 90 mg in each case. Drug release profiles were determined (paddle speed of 25 rpm; pH 6.8) and are shown in Figure 5.

43
✓Example 6

HPMCs with different molecular weights (60SH50 and 60SH10000) were dry mixed together in weight ratios of 1:0, 1:2, 2:1 and 0:1. These combinations were dry mixed together with the benzenesulphonate salt of Compound A. The mixture was granulated using water (about 40% water to the dry total weight) and dried. Tablets (diameter 8.5 mm) were made using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 175 mg. Thus, the dose of drug in the form of salt was 70 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 6. In this case, the volume of the release medium was 500 mL.

Example 7

HPMC (65SH1500) was dry mixed together with Compound A (free base and benzenesulphonate salt thereof) in a weight ratio of 1:1. Tablets (diameter 20 mm) were made using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 1000 mg. The dose of drug (free base or salt) was 500 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 7.

Example 8

52.5 g of one grade of HPMC (METHOCEL™ K100LV CR grade, eq. to USP HPMC 2208, 100 cps, Dow), 78.7 g of another grade of HPMC (METHOCEL™ K4M grade, eq. to USP HPMC 2208, 4000 cps, Dow) and 87.5 g of the benzenesulphonate salt of Compound A were dry mixed together in a mixer (Braun CombiMax 750) with four blades on the impellers. 108.0 g of water was sprayed through a nozzle into the mixer (25 mL/minutes). The granulate was dried using a fluid bed (Glatt GPCG 1) using a bed speed of 50 m3/h and a insert temperature of 60°C. The fluid bed was turned off after about 14 minutes. At this point, the temperature in

78

the bed was 47°C. The dry granulate was passed through a sieve (1 mm) and mixed with 1.93 g sodium stearyl fumarate in a food processor (the sodium stearyl fumarate was pre-sieved using a 1 mm sieve). Tablets were made from the lubricated granulate using a tableting machine with 6 stations (Korsch PH 106-3). The tablet shape was concaved, and the size was 8 mm in diameter and about 4 mm in height. The weight was 184 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 8.

Example 9

HPMC (65SH50) was dry mixed together with Compound D (free base) in a weight ratio of 1:1. Tablets (diameter 10 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 250 mg. Drug release profiles were determined (pH 1.0 and 6.8) and are shown in Figure 9.

15

Example 10

120 mg of HPMC (60SH50), and 120 mg of HPMC (60SH10000) were dry mixed together with 10 mg of Compound D (free base). Tablets (diameter 10 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 250 mg. Drug release profiles were determined (pH 1.0 and 6.8) and are shown in Figure 10.

Example 11

HPMC polymers with different molecular weights (60SH50 and 60SH10000) were dry mixed together in a weight ratio of 3:1. This resultant polymer blend was dry mixed together with Compound D (free base), as well as with the following salts of Compound D: the hemisuccinate, the methanesulphonate, the (3,4-dichlorobenzoylamino)-acetate and the (+)-O,O'-di-*para*-toluoyl-*D*-tartrate (prepared as described

25

44
b
L

79

hereinbefore). Tablets (diameter 8 mm) for each individual combination were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 125 mg. The dose of the drug was 10 mg (with respect to the free base). Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 11.

Example 12

HPMC (60SH10000) was dry mixed with Compound D, in the form of its free base as well as the following salts of Compound D: the hemisuccinate, the methanesulphonate and the (+)-O,O'-di-*para*-toluoyl-*D*-tartarate, in a weight ratio of 60:40 (polymer:drug). Tablets (diameter 8 mm) for each individual combination were made by direct compression using the Kilian SP300. The tablet weights varied between 125 mg and 178.8 mg depending on the different molecular weight of the base and the salts. The dose of drug was 50 mg (with respect to the free base). Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 12.

Example 13

HPMC (60SH10000) was dry mixed with Compound D (free base) in the following weight ratios: 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60 and 30:70. Tablets (diameter 8 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 125 mg. The dose of drug varied between 12.5 mg and 87.5 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 13.

25

Example 14

HPMC (60SH10000) was dry mixed with Compound D (free base) in weight ratios of 96:4, 70:30, 60:40 and 50:50. Tablets (diameter 12 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet

80

weights were about 625 mg. The dose of drug varied between 25 mg and 187.5 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 14.

5 Example 15

HPMC (60SH10000) was dry mixed with Compound D (free base) in weight ratios of 37.5:62.5, 53.3:46.7, 60:40, 61.8:38.2, 66.7:33.3, 69.7:30.3, 78.3:21.7, 80:20 and 83.3:16.7. Tablets (diameter 8 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weights varied
10 between 80 mg and 300 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 15.

Example 16

Xanthan gum (XANTURAL® 180; CPKelco) was dry mixed with
15 Compound D (free base) in weight ratios of 90:10, 80:20, 70:30 and 60:40. Tablets (diameter 8 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was about 125 mg. The dose of Compound D (free base) varied between 12.5 mg and 50 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 16.

20

Example 17

375 mg of xanthan gum (KELTROL® RD; CPKelco) was dry mixed with 250 mg of Compound D (free base). Tablets (diameter 12 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was
25 625 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 17.

45

Example 18

Xanthan gum (XANTURAL® 180; CPKelco) was dry mixed with Compound D (free base) in ratios of 40:60, 33.3:66.7, 25:75 and 20:80. Tablets (diameter 8 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight varied between 125 mg and 150 mg. Drug release profiles were determined (pH 6.8) and are shown in Figure 18.

Example 19

HPMC (60SH10000) was dry mixed with the methanesulphonic acid salt of Compound D in weight ratios of 30.4:121.6, 45.6:106.4 and 60.8:91.2. Tablets (8 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was 152 mg. Drug release profiles were determined (pH 1.0 and pH 6.8) and are shown in Figure 19.

Example 20

HPMC (60SH10000) was dry mixed with the methanesulphonic acid salt of Compound D in weight ratios of 228:532, 304:456 and 380:380. Tablets (12 mm) were made by direct compression using the Kilian SP300. The final tablet weight was 760 mg. Drug release profiles were determined (pH 1.0 and pH 6.8) and are shown in Figure 20.

Abbreviations

API	=	atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
25 br	=	broad (in relation to NMR)
d	=	doublet (in relation to NMR)
DCM	=	dichloromethane
DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	=	dimethylsulfoxide

	dd	=	doublet of doublets (in relation to NMR)
	Et	=	ethyl
	eq.	=	equivalents
	GC	=	gas chromatography
5	h	=	hour(s)
	HCl	=	hydrochloric acid
	HPLC	=	high performance liquid chromatography
	IMS	=	industrial methylated spirit
	IPA	=	<i>iso</i> -propyl alcohol
10	KF	=	Karl-Fischer
	m	=	multiplet (in relation to NMR)
	Me	=	methyl
	MeCN	=	acetonitrile
	min.	=	minute(s)
15	m.p.	=	melting point
	MS	=	mass spectroscopy
	Pd/C	=	palladium on carbon
	q	=	quartet (in relation to NMR)
	rt	=	room temperature
20	s	=	singlet (in relation to NMR)
	t	=	triplet (in relation to NMR)
	TLC	=	thin layer chromatography
	UV	=	ultraviolet

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

46


Claims

1. A modified release pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
5 [3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyano-anilino)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, or a
10 pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds.
2. A modified release pharmaceutical composition 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-cyano-
15 anilino)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, or a
20 pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds, and a pharmaceutically-acceptable carrier and/or other means; which carrier or means (as appropriate) gives rise to a modified release of active ingredient.
3. A composition as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein the active ingredient is provided together with a pharmaceutically-acceptable carrier.
25
4. A composition as claimed in any one of the preceding claims, wherein the composition is adapted to provide delayed and/or sustained release of active ingredient.

5. A composition as claimed in Claim 4, wherein the release is sustained.
6. A composition as claimed in any one of the preceding claims, which is adapted for oral administration.
7. A composition as claimed in any one of the preceding claims, in which the active ingredient is embedded in a polymer matrix.
8. A composition as claimed in Claim 7 (as dependent on Claim 6), which is in the form of a gelling matrix modified-release system comprising a hydrophilic gelling component and active ingredient.
9. A composition as claimed in any one of the preceding claims, wherein 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 a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
10. A composition as claimed in Claim 9, wherein the active ingredient is provided in the form of a benzenesulphonic acid salt or a toluenesulphonic acid salt.
11. A composition as claimed in Claim 10, wherein the active ingredient is provided as 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.
12. A composition as claimed in any one of Claims 1 to 8, wherein the active ingredient is *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 thereof.

47

13. A composition as claimed in Claim 12, wherein the active ingredient is *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate.
- 5 14. A composition as claimed in Claim 12, wherein the active ingredient is *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, methanesulphonic acid salt.
- 10 15. A composition as claimed in any one of Claims 8 to 14, in which the hydrophilic gelling component comprises maltodextrin, xanthan, scleroglucan, dextran, starch, an alginate, pullulan, hyaluronic acid, chitin, chitosan, albumin, gelatin, poly-L-lysine, sodium poly(acrylic acid), poly(hydroxyethyl methacrylate), carboxypolymethylene, carbomer,
- 15 polyvinylpyrrolidone, guar gum, gum arabic, gum karaya, gum ghatti, locust bean gum, tamarind gum, gellan gum, gum tragacanth, agar, pectin, gluten, poly(vinyl alcohol), ethylene vinyl alcohol, poly(ethylene oxide), hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, carboxyethylcellulose,
- 20 ethylhydroxyethylcellulose, carboxymethylhydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylethylcellulose or sodium carboxymethylcellulose, or a copolymer or simple mixture thereof.
- 25 16. A composition as claimed in Claim 15, wherein the hydrophilic gelling component comprises xanthan, hydroxypropylcellulose, maltodextrin, scleroglucan, carboxypolymethylene, poly(ethylene oxide), hydroxyethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose, or a copolymer or simple mixture thereof.

17. A composition as claimed in Claim 16, wherein the hydrophilic gelling component comprises hydroxypropylmethylcellulose.
18. A composition as claimed in Claim 17, wherein a 2% solution of the hydrophilic gelling component in water has a viscosity of between 3 and 150,000 cps.
19. A composition as claimed in Claim 18, wherein the viscosity is between 10 and 120,000 cps.
20. A composition as claimed in Claim 19, wherein the viscosity is between 30 and 50,000 cps.
21. A composition as claimed in Claim 20, wherein the viscosity is between 50 and 15,000 cps.
22. A composition as claimed in any one of Claims 17 to 21, wherein the hydrophilic gelling component comprises a mixture of hydroxypropylmethylcellulose polymers with different viscosities.
23. A composition as claimed in any one of Claims 17 to 22, wherein the hydrophilic gelling component comprises one or more hydroxypropylmethylcellulose polymers fulfilling the *United States Pharmacopeia* standard substitution types 2208, 2906, 1828 and/or 2910.
24. A composition as claimed in Claim 16, wherein the hydrophilic gelling component comprises xanthan.

48
P

87

25. A composition as claimed in Claim 24, wherein a 1% solution of the hydrophilic gelling component in water has a viscosity of between 60 and 2,000 cps.

5 26. A composition as claimed in Claim 25, wherein the viscosity is between 600 and 1,800 cps.

27. A composition as claimed in Claim 26, wherein the viscosity is between 1,200 and 1,600 cps.

10

28. A composition as claimed in any one of the preceding claims wherein the composition further comprises a diluent.

15 29. A composition as claimed in any one of the preceding claims wherein the composition further comprises a lubricant.

30. A composition as claimed in Claim 29, wherein the lubricant is magnesium stearate or sodium stearyl fumarate.

20 31. A composition as claimed in any one of the preceding claims wherein the composition further comprises a glidant.

32. A composition as claimed in Claim 31, wherein the glidant is a colloidal silica.

25

33. A composition as claimed in any one of the preceding claims wherein the composition further comprises a binder.

34. A composition as claimed in Claim 33, wherein the binder is microcrystalline cellulose.

35. A composition as claimed in any one of Claims 28 to 34, wherein the
5 total amount of diluent, lubricant, glidant and/or binder in the composition is up to 85% w/w.

36. A composition as claimed in Claim 35 wherein the total amount is in the range 0.5 to 45% w/w.

10

37. A composition as claimed in any one of Claims 7 to 36, wherein the amount of polymer or hydrophilic gelling component (as appropriate) in the system is in the range 5 to 99.5% w/w.

15 38. A composition as claimed in Claim 37, wherein the amount is in the range 30 to 70% w/w.

39. A composition as claimed in Claim 38, wherein the amount is in the range 35 to 65% w/w.

20

40. A composition as claimed in any one of the preceding claims in which the amount of active ingredient in the composition is in the range 0.5 to 80% w/w.

25 41. A composition as claimed in Claim 40, wherein the amount is in the range 3 to 70% w/w.

42. A composition as claimed in Claim 41, wherein the amount is in the range 5 to 65% w/w.

49
17

43. A process for the preparation of a composition as defined in any one of Claims 2 to 42, which comprises bringing the active ingredient into association with the carrier.

5

44. A process as claimed in Claim 43, wherein the process of bringing into association comprises wet or dry granulation, direct compression, or a combination of these processes.

10 45. A composition as defined in any one of Claims 1 to 42 for use as a medicament.

46. A composition as defined in any one of Claims 1 to 42 for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

15

47. The use of a composition as defined in any of one Claims 1 to 42 for the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

20 48. The use as claimed in Claim 47, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

49. The use as claimed in Claim 47, wherein the arrhythmia is atrial fibrillation.

25

50. The use as claimed in Claim 47, wherein the arrhythmia is atrial flutter.

90

51. A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a composition as defined in any one of Claims 1 to 42 to a mammalian patient suffering from, or susceptible to, such a condition.

5

52. The method as claimed in Claim 51, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

53. The method as claimed in Claim 51, wherein the arrhythmia is atrial
10 fibrillation.

54. The method as claimed in Claim 51, wherein the arrhythmia is atrial flutter.

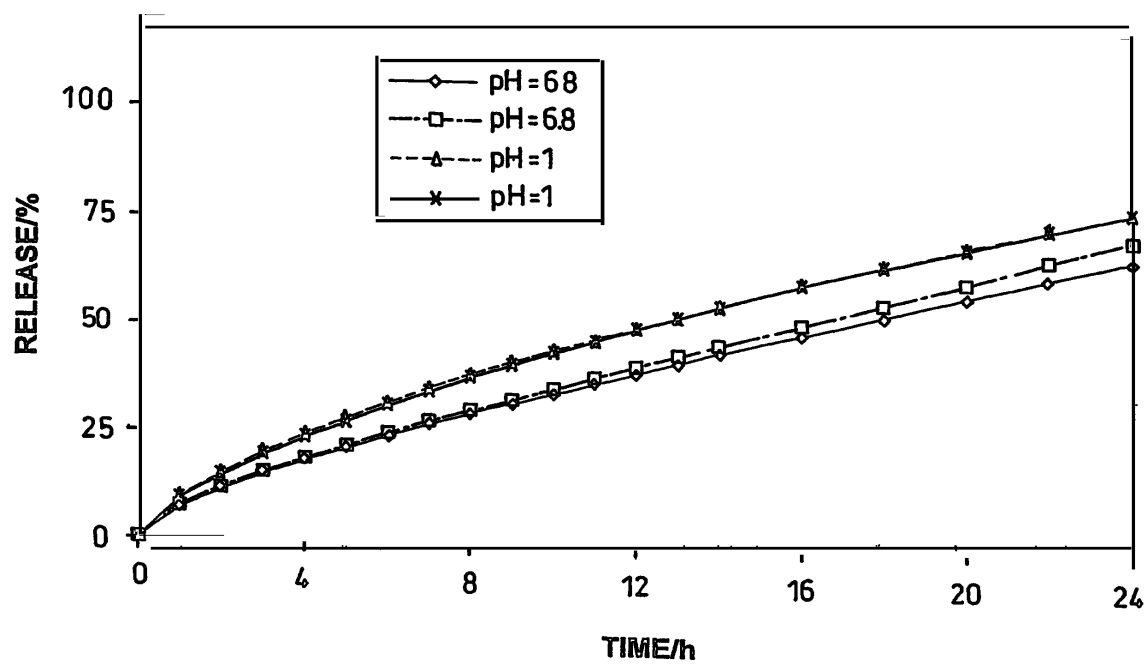


Fig. 1(a)

4590

2/26

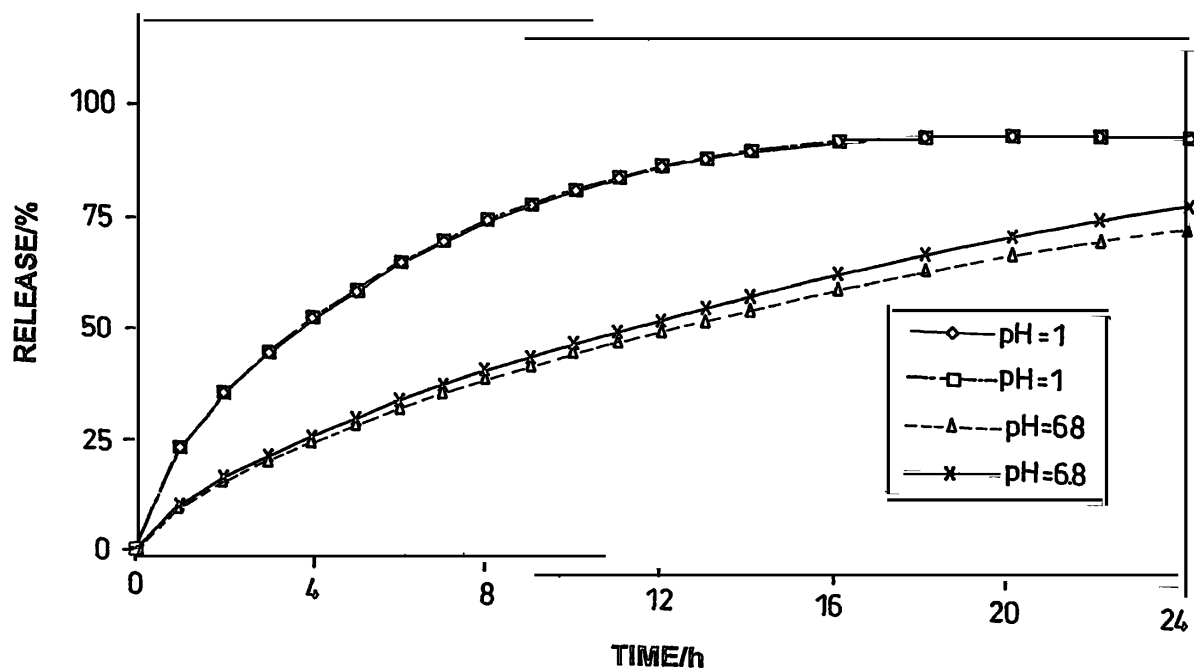


Fig. 1(b)

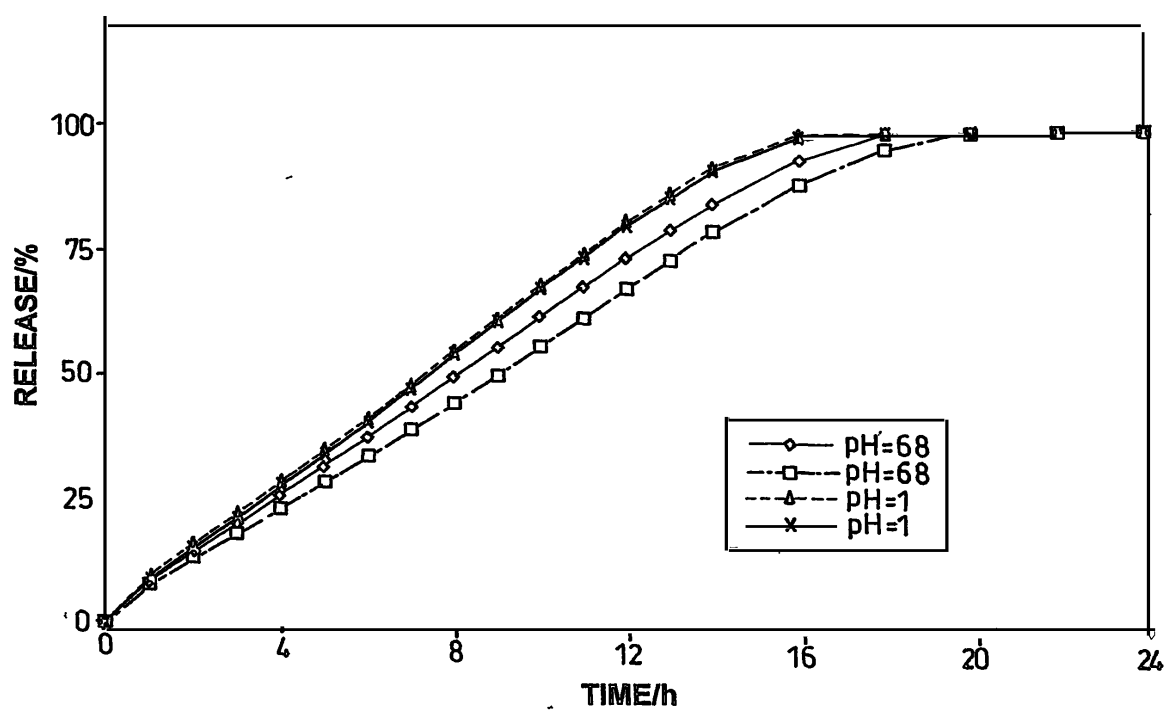


Fig. 2(a)

4/26

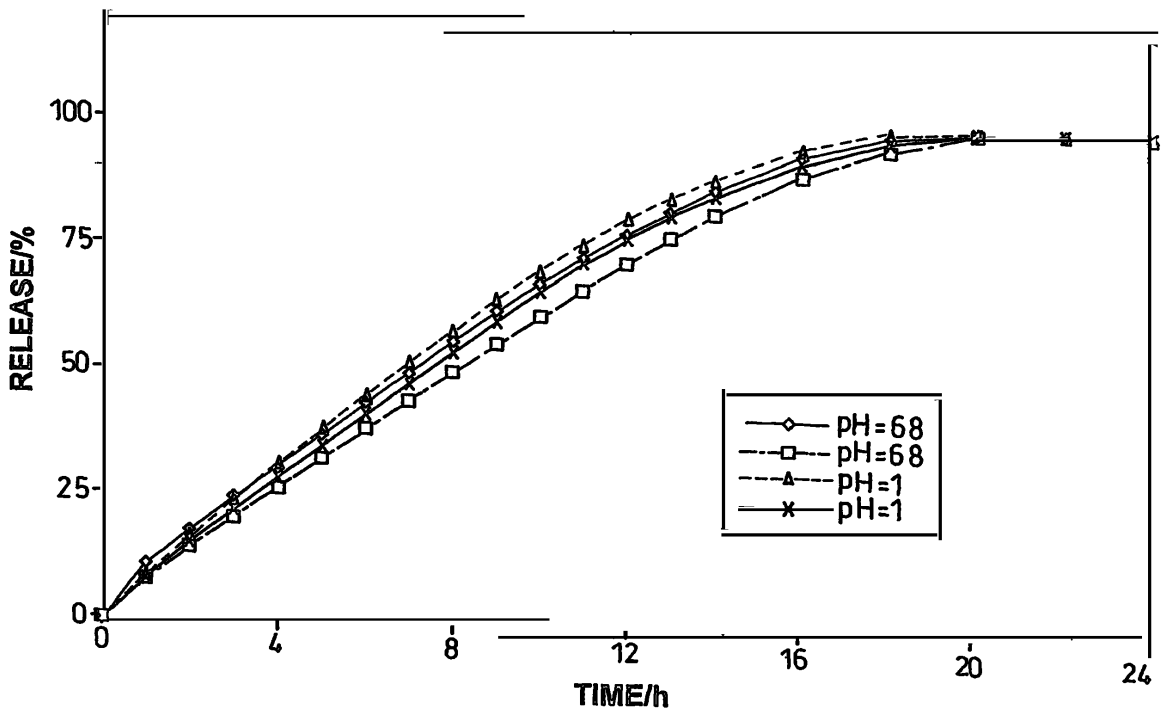


Fig. 2(b)

C

C

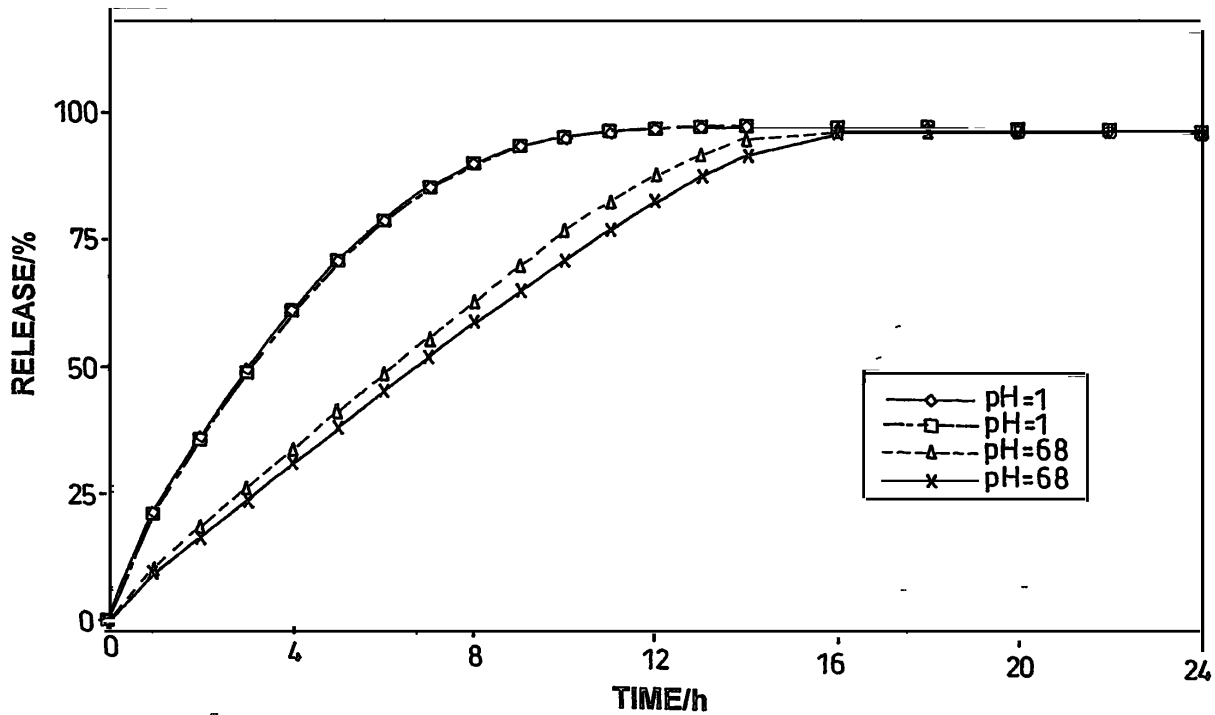


Fig. 2(c)

522

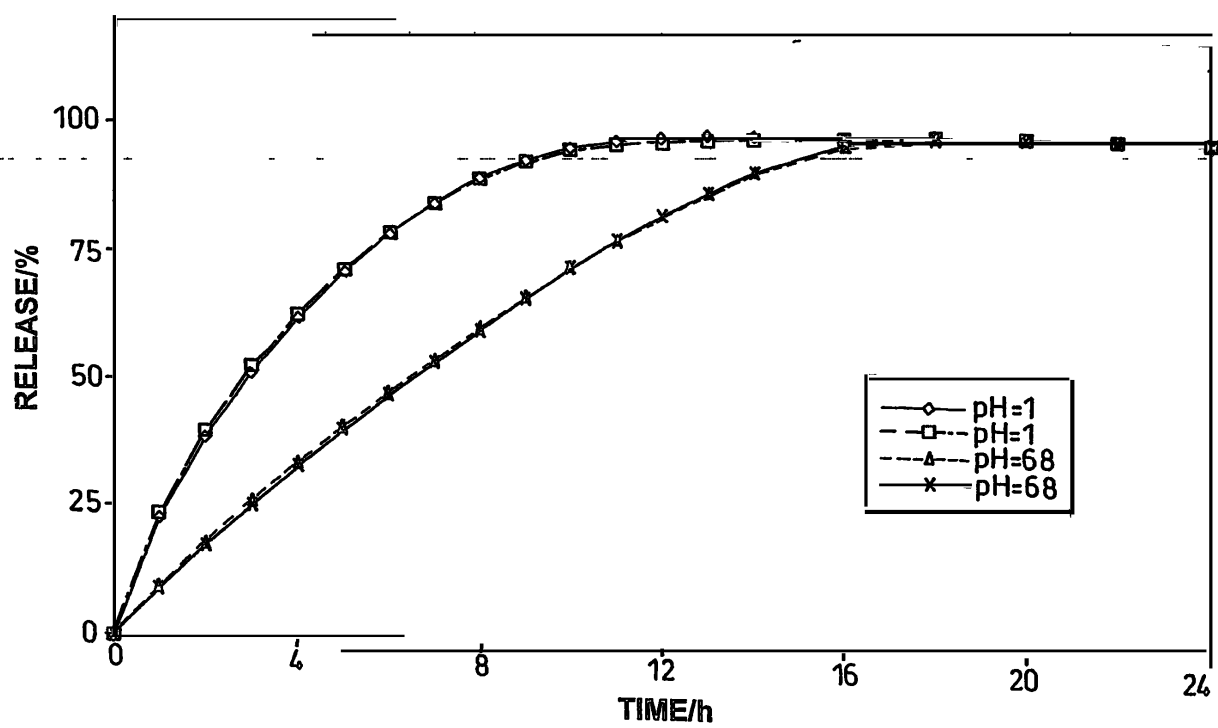


Fig. 2(d)

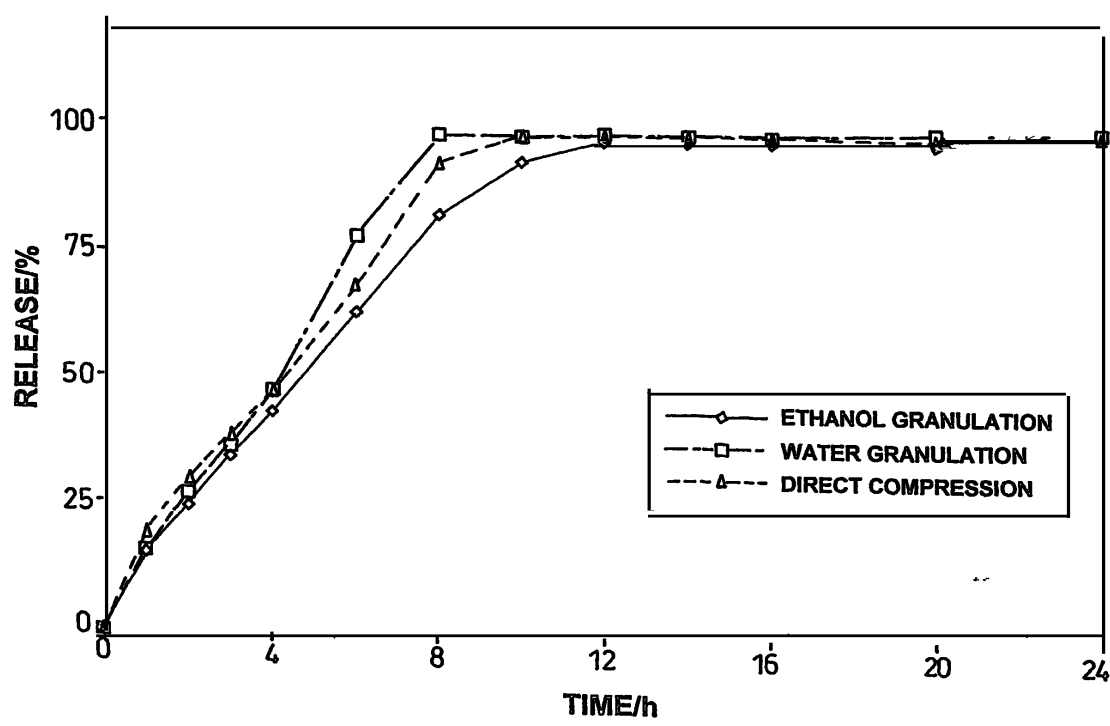


Fig. 3

8/26

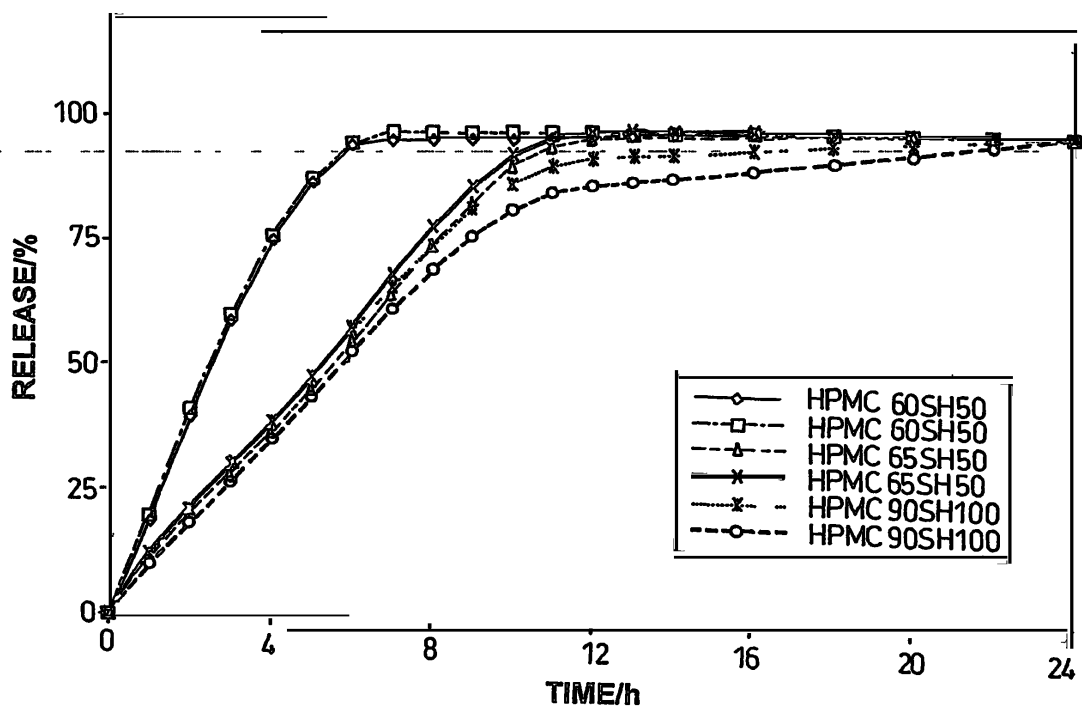


Fig. 4(a)

5

WO 02/083687

9/26

PCT/SE02/00724

9/26

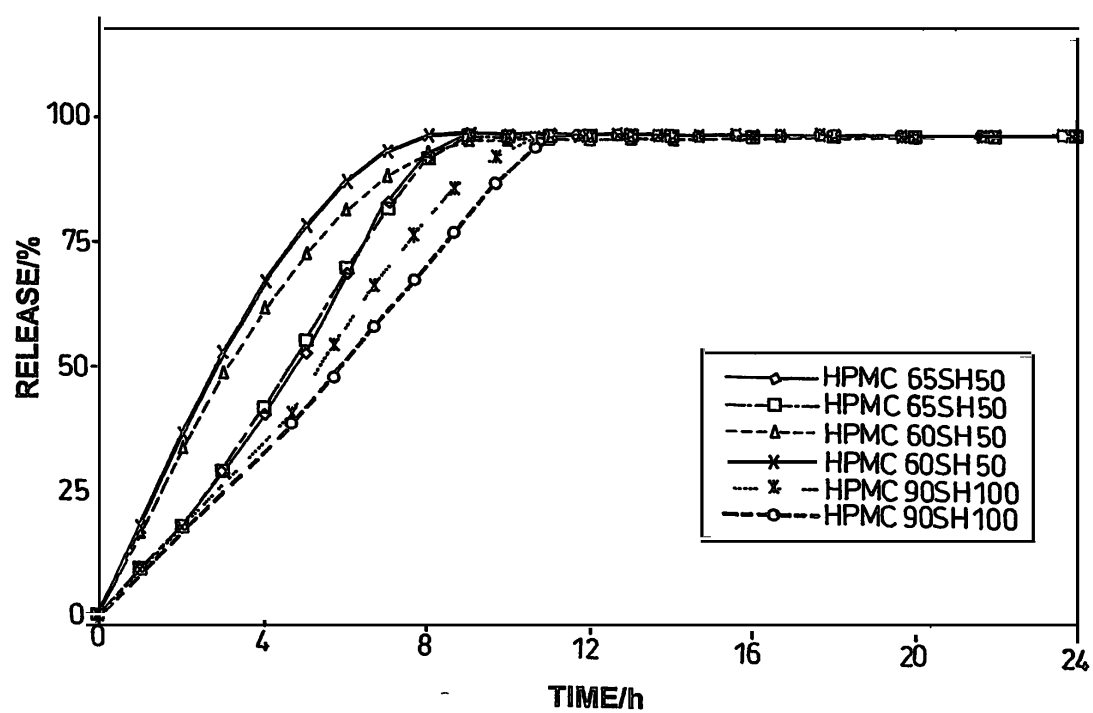


Fig. 4(b)

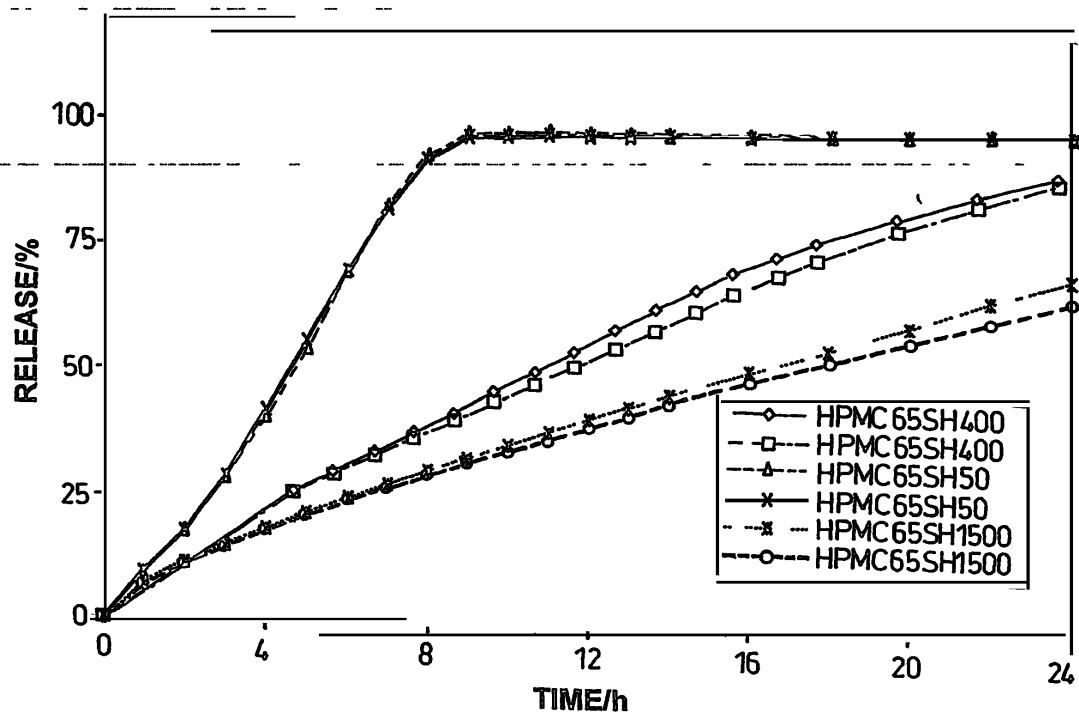


Fig. 4(c)

578
18

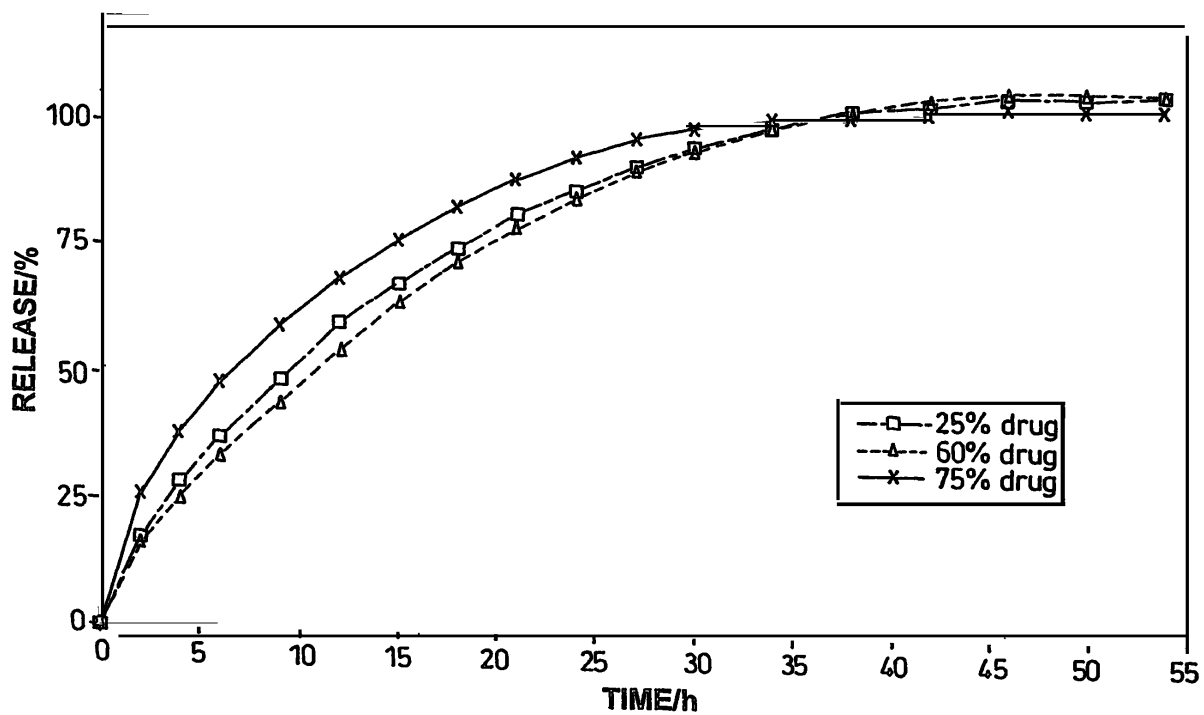


Fig. 5

12/26

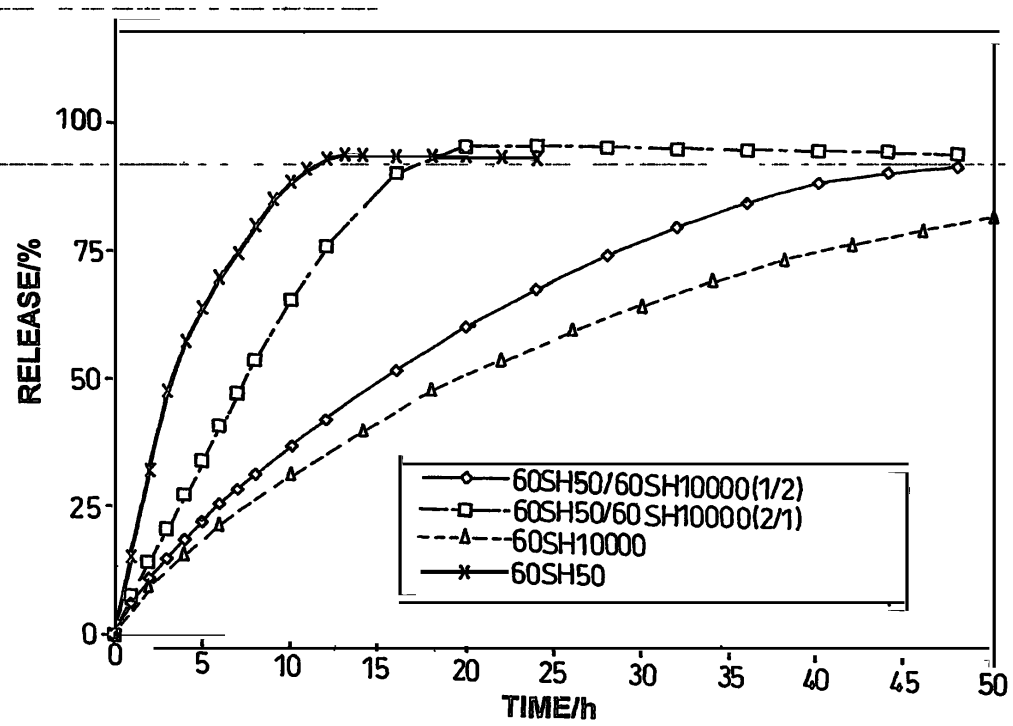


Fig. 6

8

WO 02/083687

13/26

PCT/SE02/00724

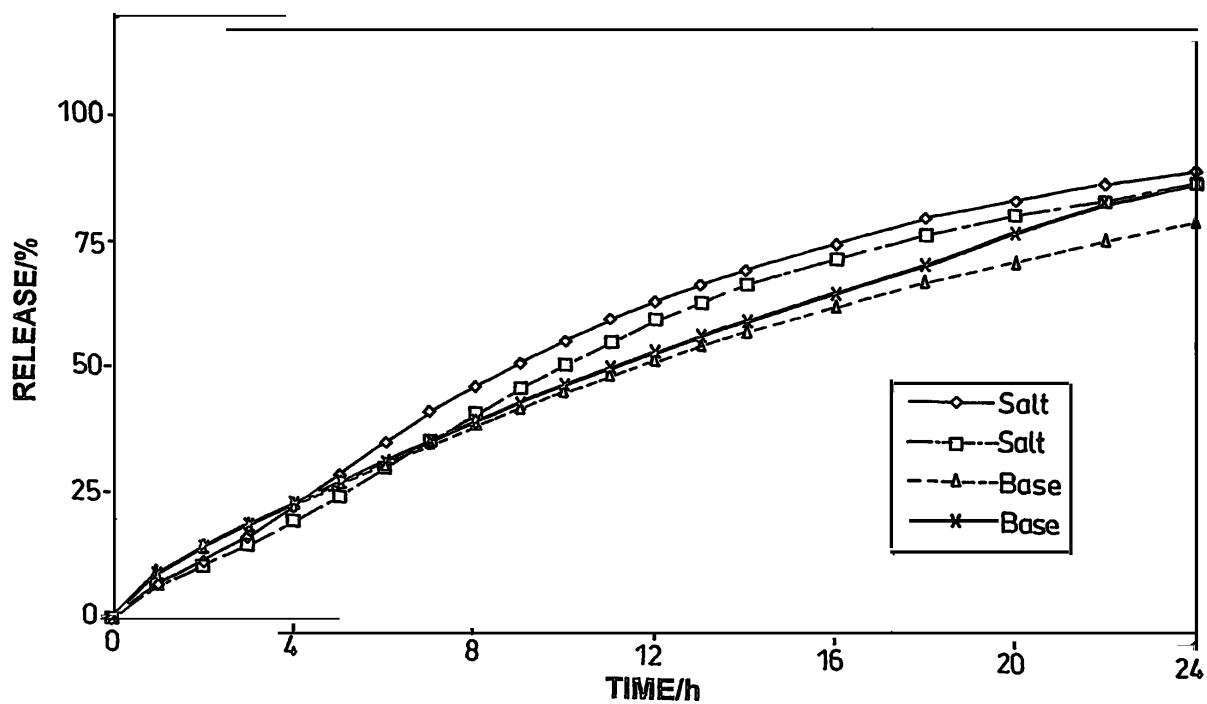


Fig. 7

48

14/26

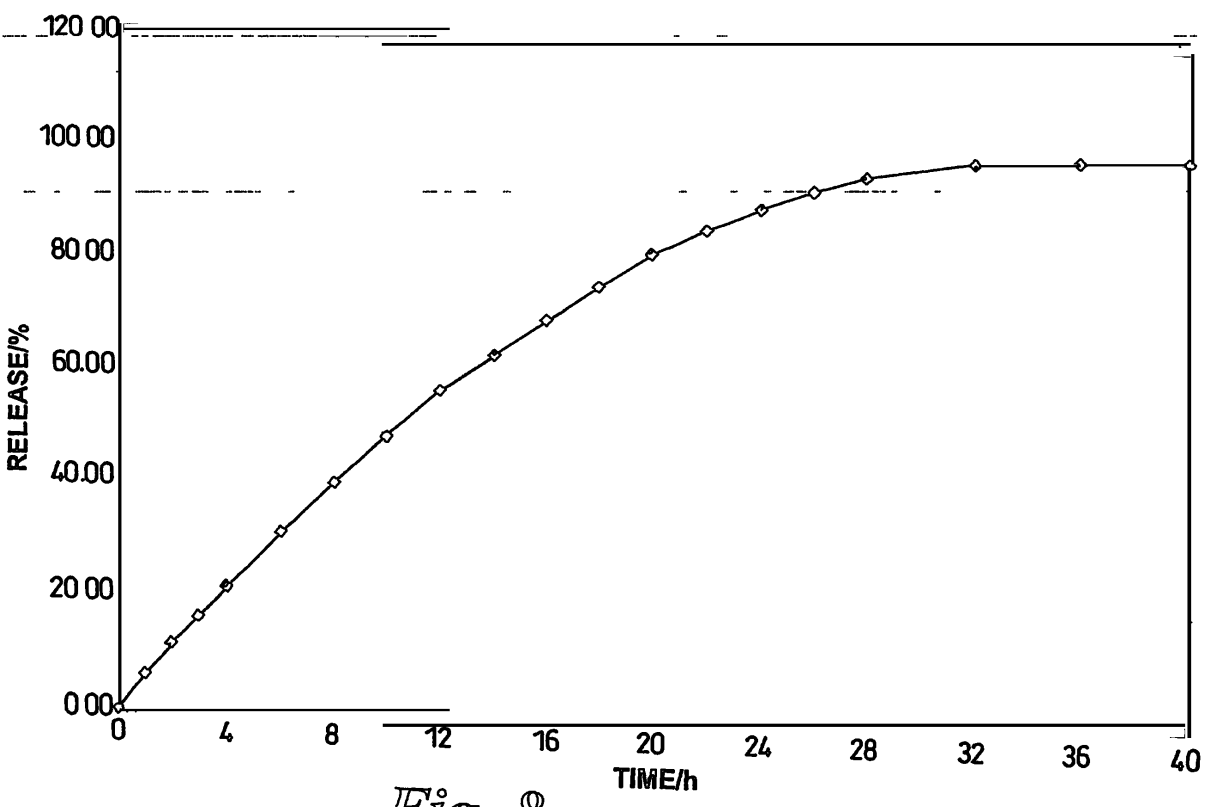


Fig. 8

5

W/O 02/083687

15/26

PCT/SE02/00794

57
57

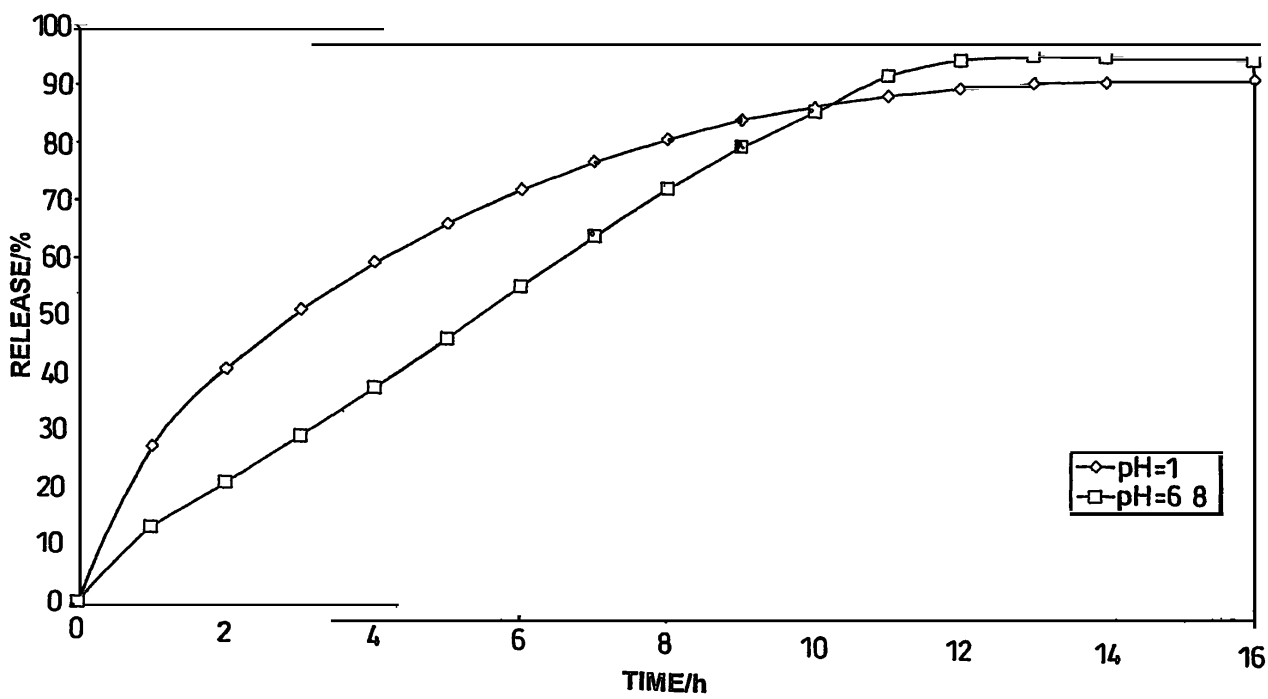


Fig. 9

16/26

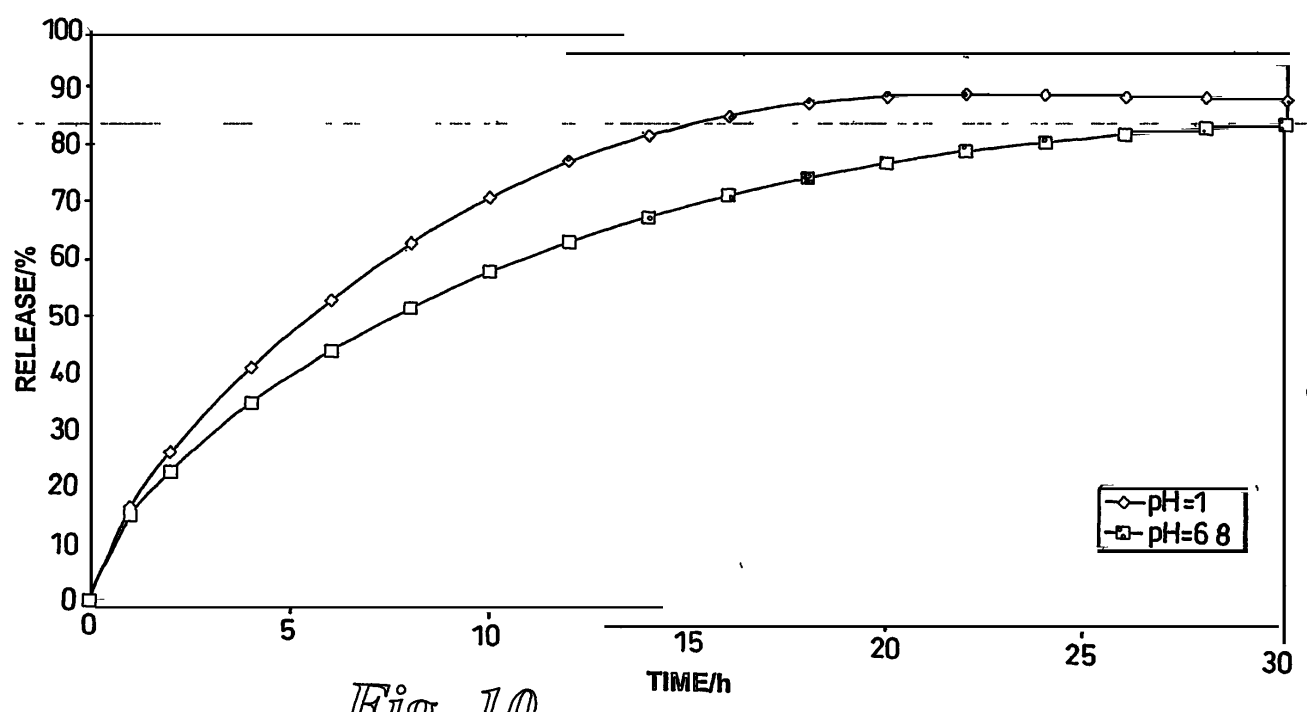
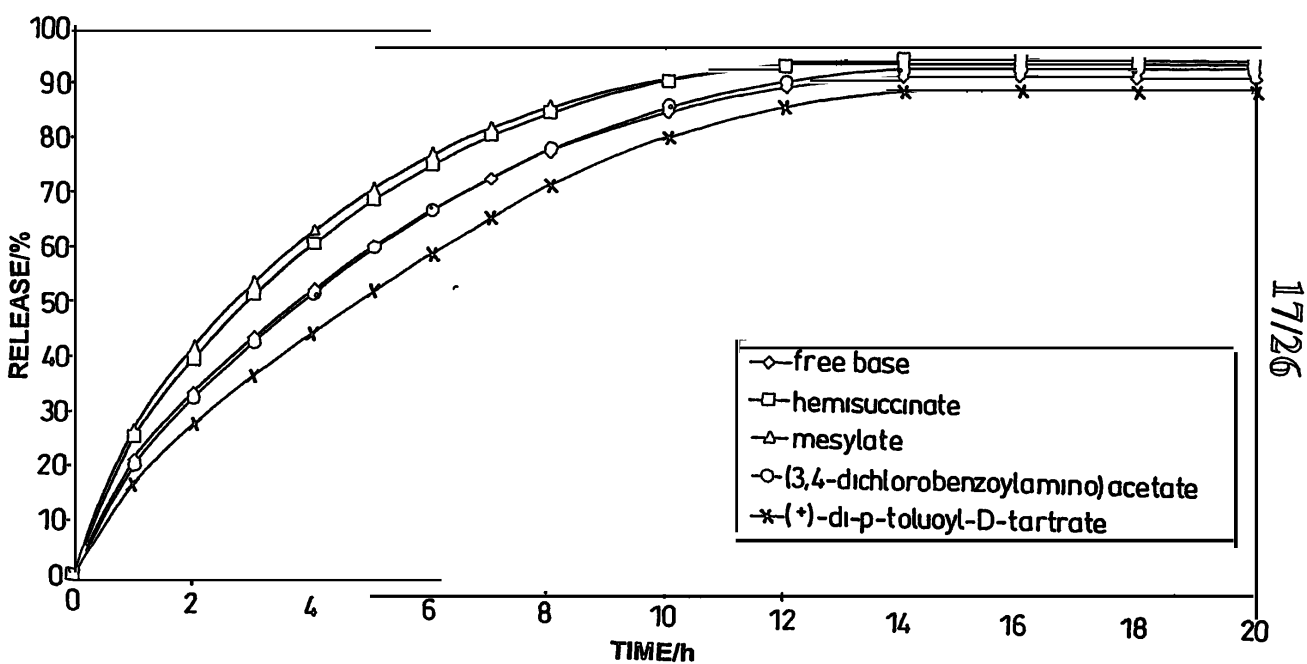


Fig. 10

8

W/O 02/083687



17/26

Fig. 11

PCT/SE02/00724

50

18/26

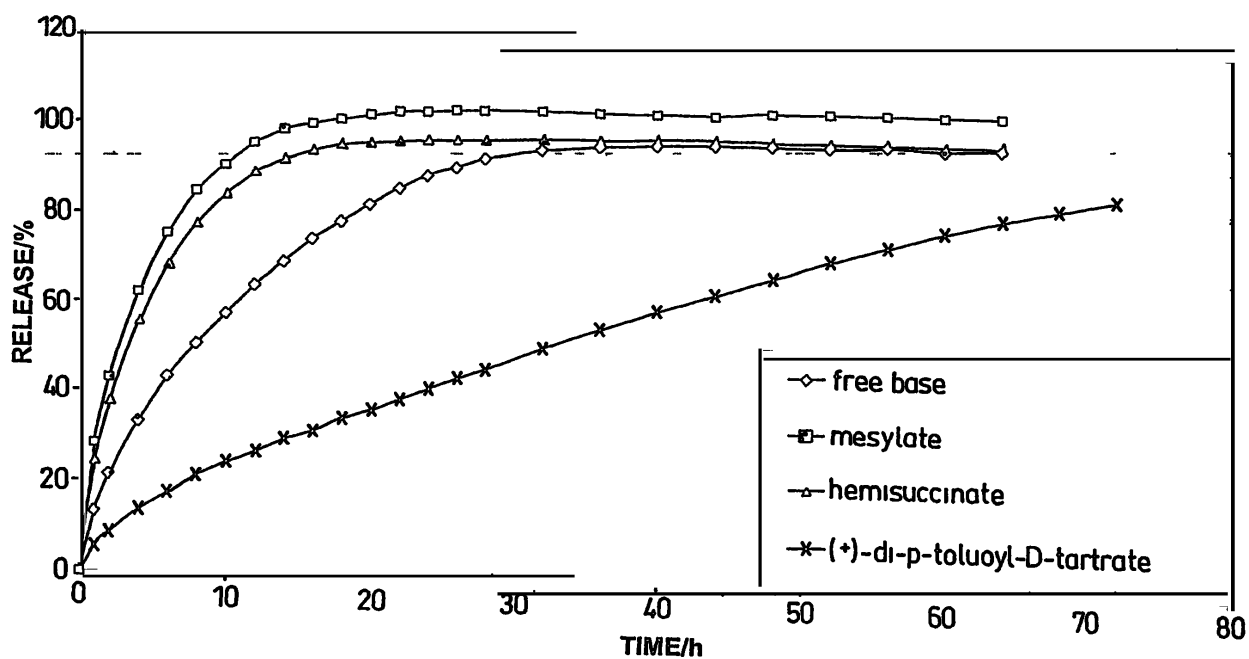


Fig. 12

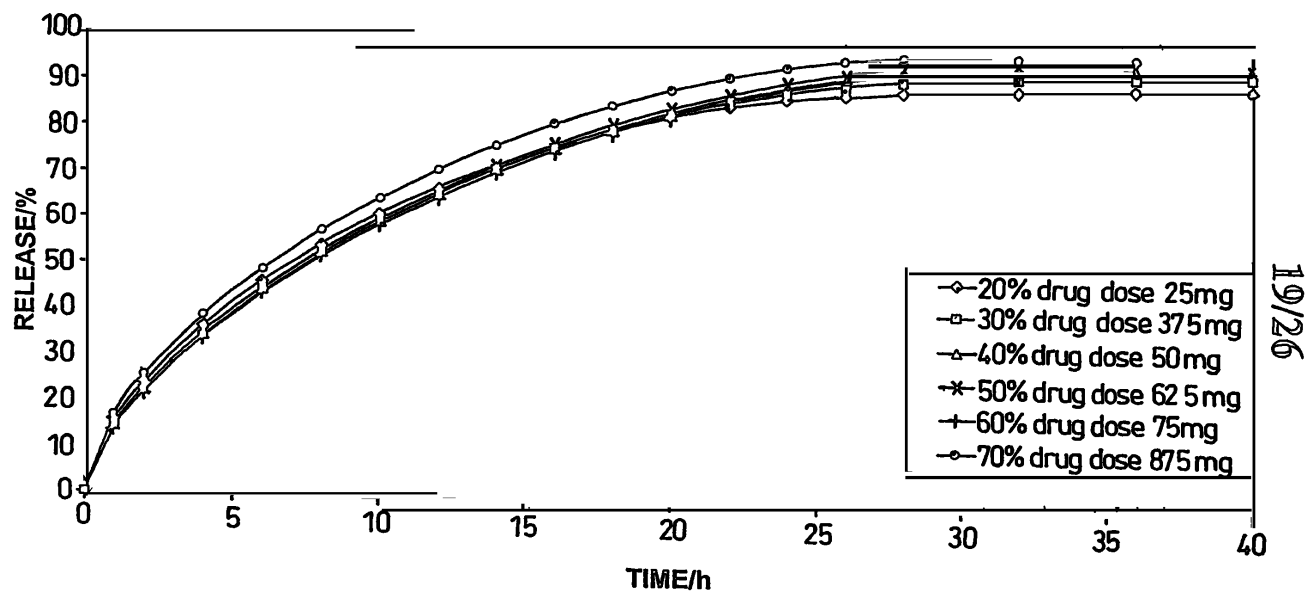
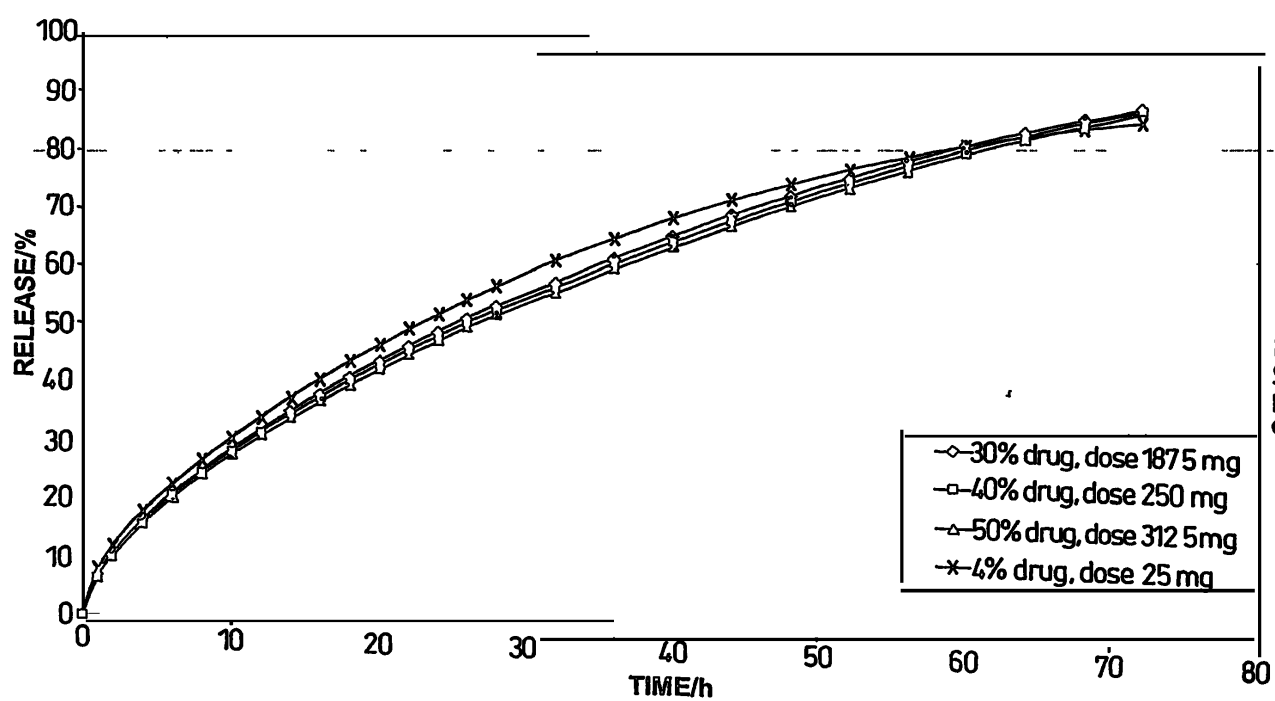


Fig. 13

20/26

*Fig. 14*

21/26

✓
62

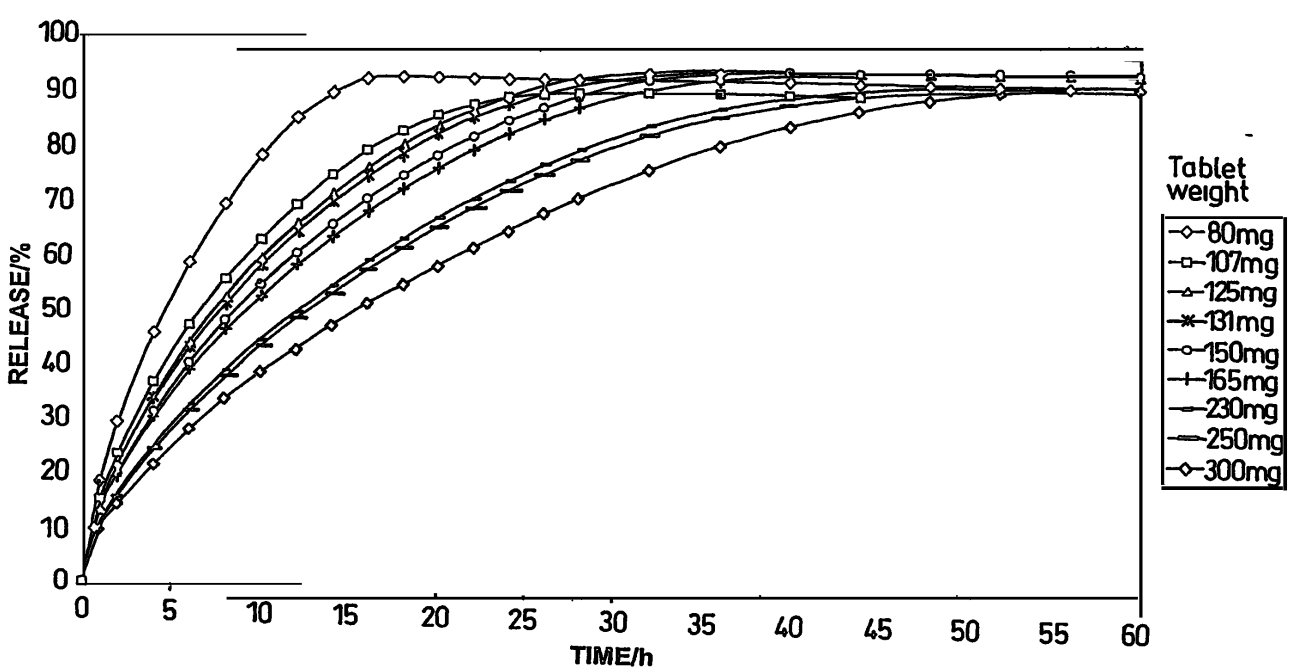


Fig. 15

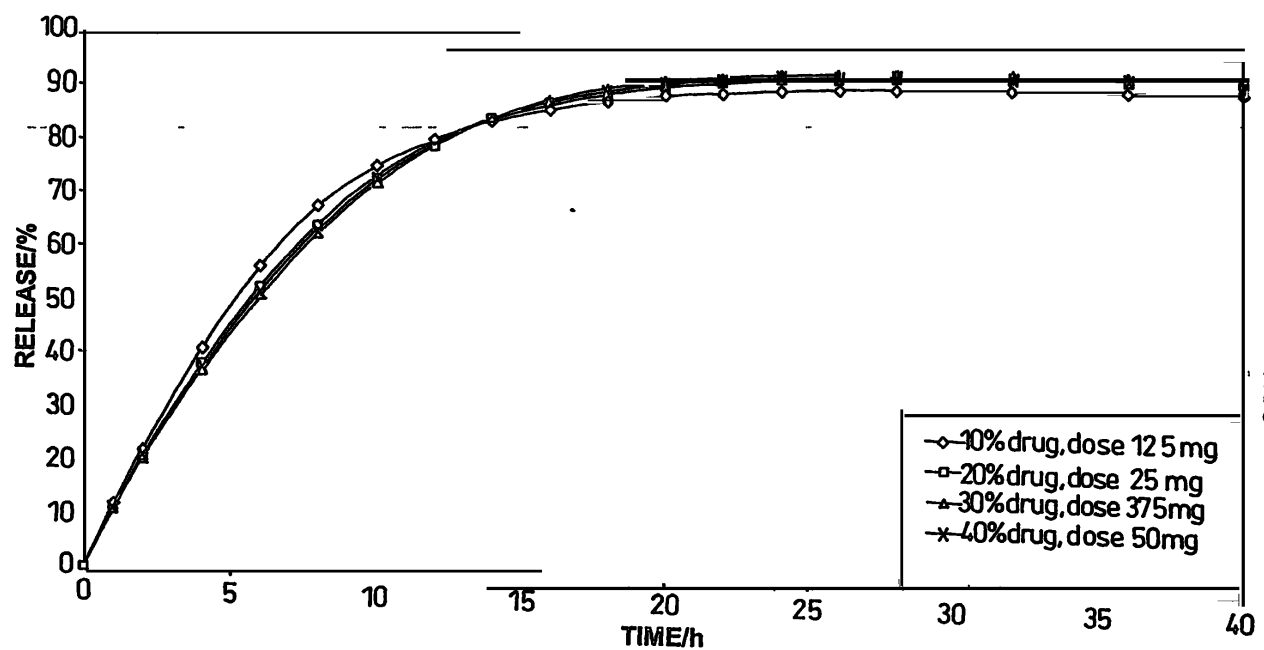


Fig. 16

23/26

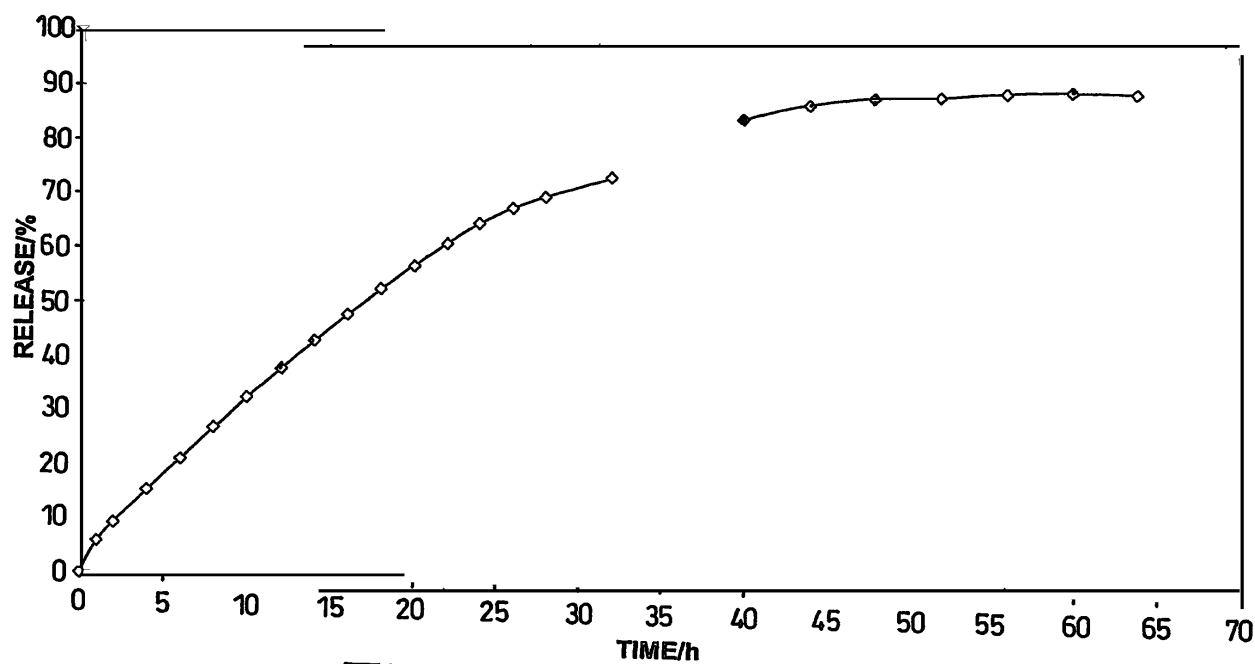


Fig. 17

61
23/26

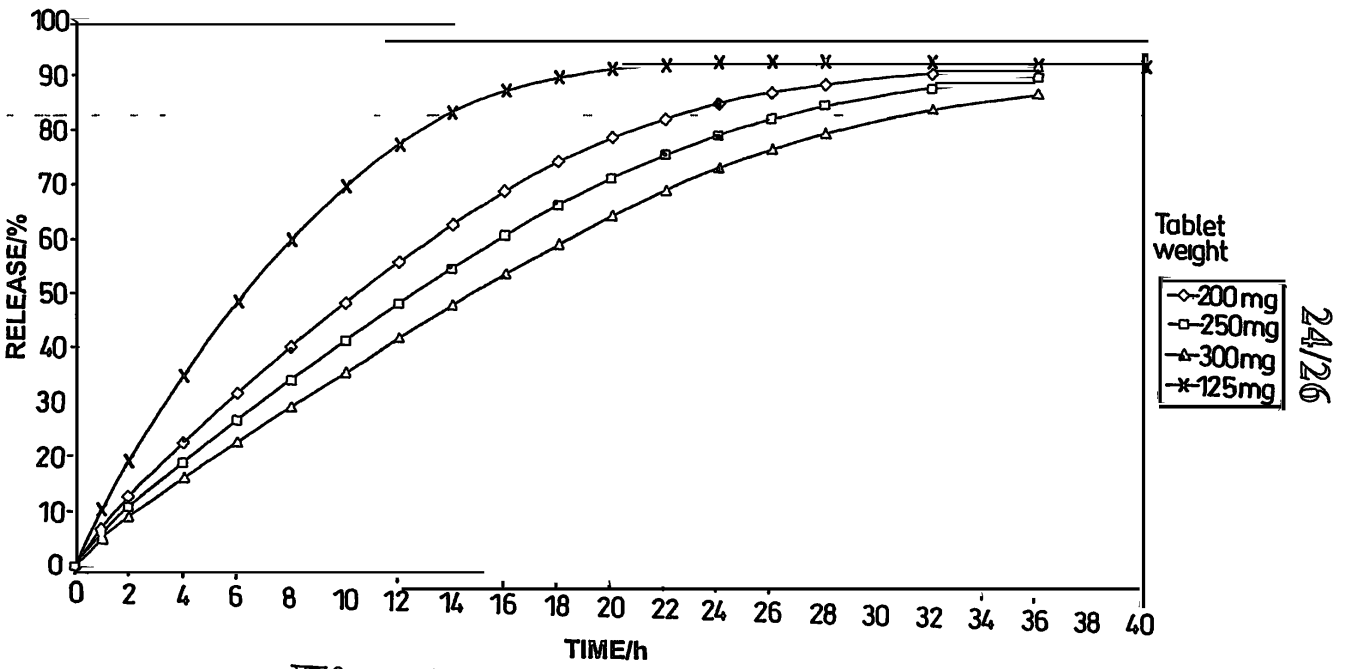


Fig. 18

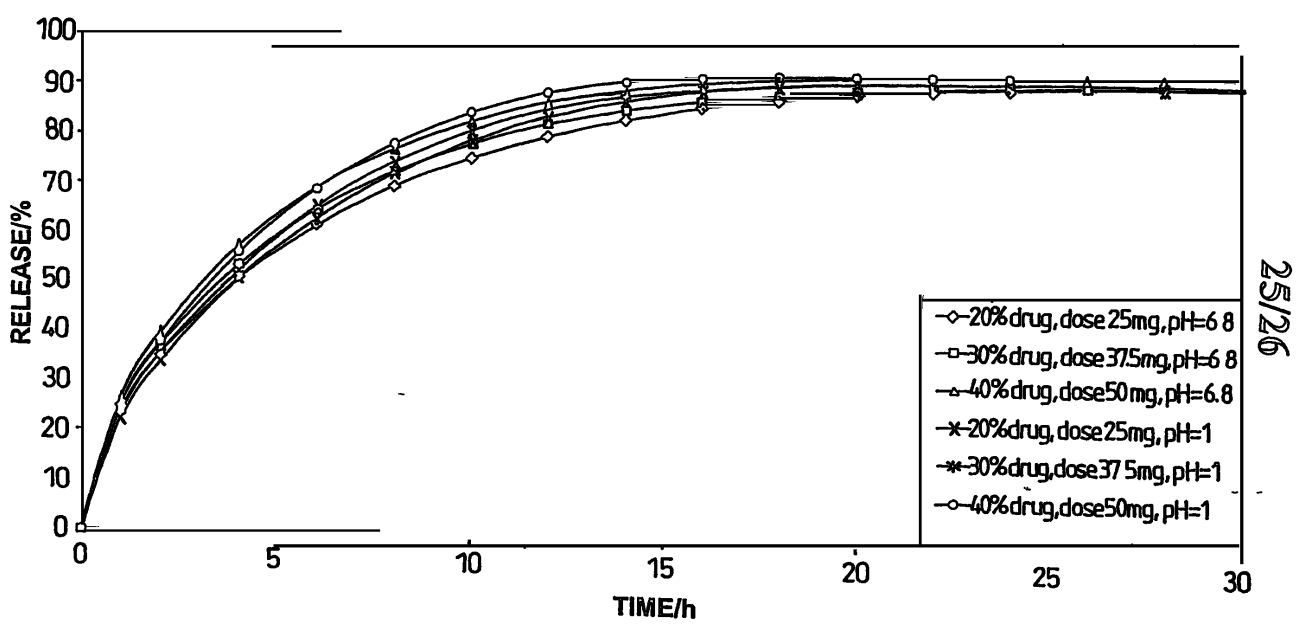


Fig. 19

62
25/26

26/26

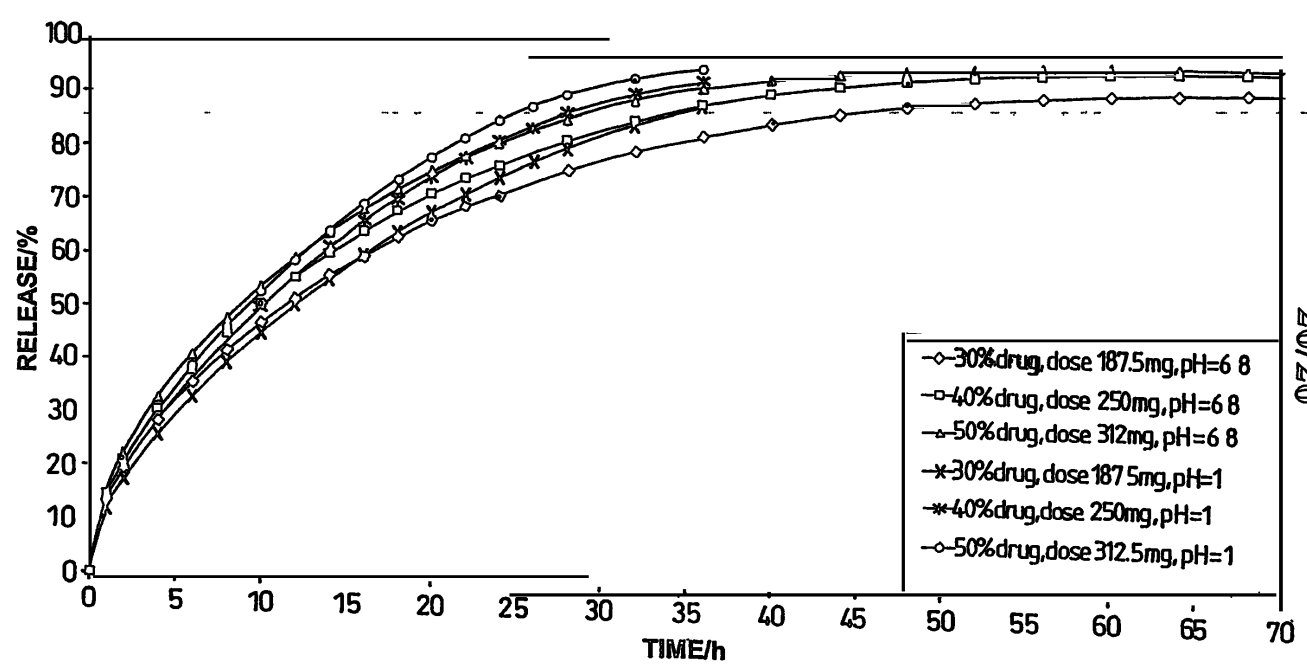


Fig. 20

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



(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de octubre 2002 (24.10.2002)
(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 02/083687 AI

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 498/08,
A61K 31/5386, A61P 9/06

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/SE02/00724

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

(25) Idioma de la Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
0101325-9 12 Abril 2001 (12.04.2001) SB
0101326-7 12 Abril 2001 (12.04.2001) SE

(71) Solicitante (Para todos los estados designados
salvo USA): ASTRAZENECA AB [SE/SE], S-151
85 Sodertälje (SE).

(72) Inventores; o

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para USA):
CARLSSON, Hans [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölnådal, S-431 83 Mölnådal (SE). LARSSON,
Anette [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölnådal, S-
431 83 Mölnådal (SE).

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

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BO, 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, US,
UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente
ARIPO (GH, GM, KB, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (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, GO, GW, ML,
MR,
NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y
recibir una patente (Regla 4.17(i)) para las
siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CH, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LK, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, HZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SN, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, patentes ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente euroasiática
(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, GO, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

— determinación de los inventores (Regla
4.17(iv)) solamente para USA

— determinación de los inventores (Regla 4.17(iv))
solamente para USA

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al principio de cada
ejemplar regular de la Gaceta de PCT.

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

(57) Extracto: Se provee una composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo 4—
(3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutilo)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il]propilo)amino)benzonitrilo, tert-

64

butilo 2-(7-[3-(4-ciano-anilino)propilo]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etilcarbarnato, teri-butilo 2-(7-[4-(4-cianofenilo)butilo]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etilcarbarnato, o tart-butilo 2-(7-[(2S)-3-(4-cianofenoxilo)-2-hidroxiopropilo]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il) etilcarbarnato, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualesquiera de estos compuestos, en particular una matriz de polímero gelificante con una composición de liberación modificada.

Las composiciones son útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de arritmias cardíacas.

26

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

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con unas novedosas formulaciones farmacéuticas que proveen el suministro de unos fármacos particulares, fármacos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Antecedentes y Anterioridad

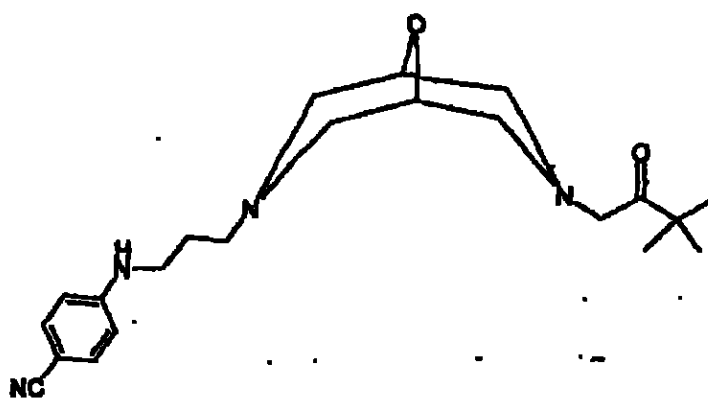
Con frecuencia es necesario administrar unos compuestos farmacéuticamente activos durante el día, con el fin de mantener el nivel terapéutico deseado del principio activo en el plasma, en los tejidos del cuerpo y/o el tracto gastrointestinal. Este es el caso en particular cuando se desea suministrar el fármaco en forma oral y obtener una respuesta uniforme durante un periodo de tiempo prolongado.

Más o menos durante los últimos treinta años, las formas de dosis de liberación modificada se han convertido cada vez más en un método preferido para suministrar ciertos fármacos a los pacientes, particularmente por vía oral. Estas formas pueden por ejemplo disponer una liberación del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, reduciendo en esta forma el número de dosis diarias requeridas, y durante este tiempo la tasa de liberación puede ser sustancialmente uniforme y/o constante, en un punto específico del tracto gastrointestinal o pulsátil.

En el arte hay numerosas formas de dosis de liberación modificada y se encuentran resumidos por *Inter. Alia De Haan y Lerk* en *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, 57 (1984); Banker en "*Aplicaciones Médicas de Liberación Controlada*" Vol II, ed. Langer and Wise (1984) Boca Ratón, Florida, en las páginas 1 a 34; Graffner en *Aspectos Industriales de Farmacéuticos*, ed. Sandel, Prensa Farmacéutica Sueca (1993) en las páginas 93 a 104; y Proudfoot "*Regímenes de Dosis: Su Influencia en el Perfil de Concentración - Tiempo del Fármaco en el Cuerpo*" en las páginas 191 a 211 de "*Farmacéutica: La Ciencia del Diseño de la Forma de la Dosis*", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone).

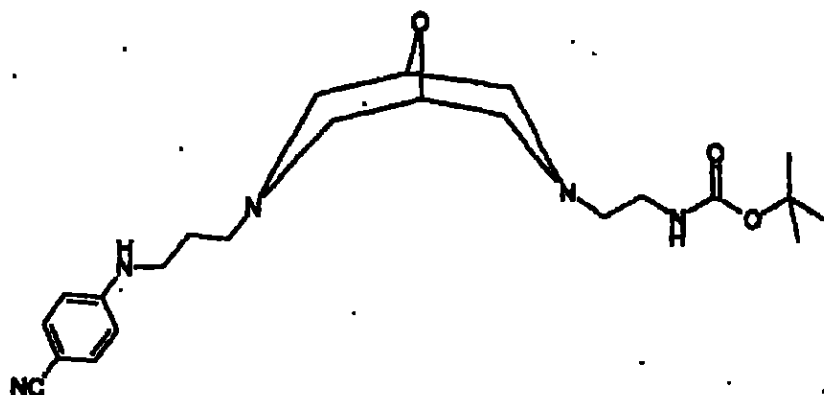
La solicitud de patente internacional WO 01/28992 divulga una serie de compuestos de oxabispidina, incluyendo :

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



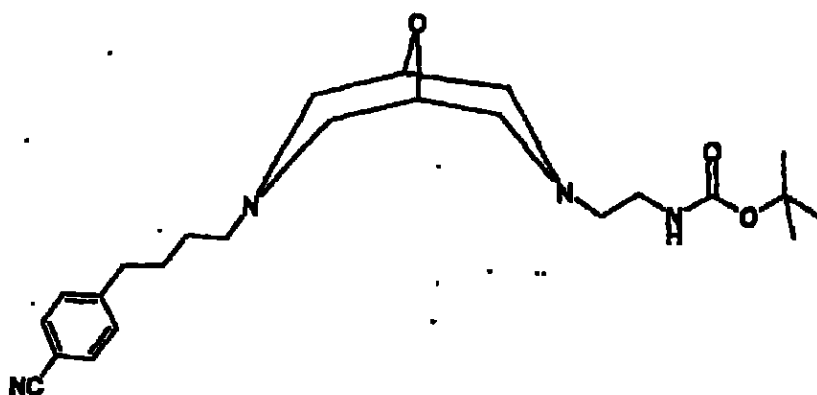
compuesto este al cual se hace referencia en adelante como el Compuesto A. El Compuesto A se divulga específicamente en WO 01/28992 tanto en forma de base libre como en una forma de sal de benzenosulfonato;

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



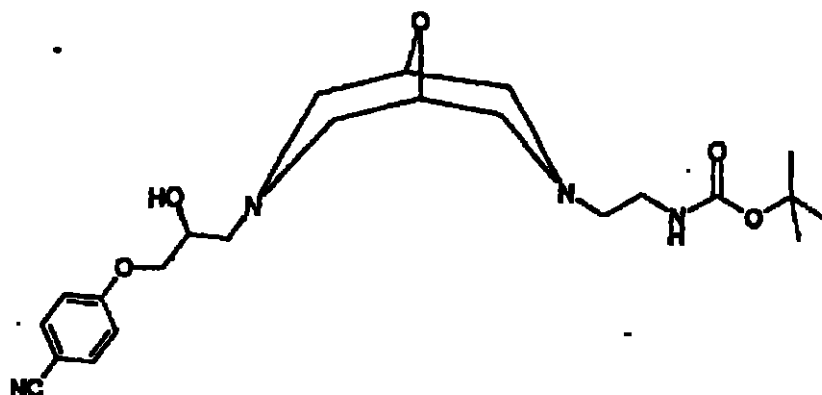
en la forma de una base libre, compuesto al cual se hace referencia en adelante como el Compuesto B;

(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 una base libre, compuesto al cual se hace referencia en adelante como el Compuesto C;

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



en la forma de una base libre, compuesto al cual se hace referencia en adelante como el Compuesto D.

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

Aunque se suministra una información general en WO 01/28992 en relación con la forma en la cual los compuestos aquí divulgados se pueden formular y posteriormente administrar a los pacientes, no se hace mención a formulaciones farmacéuticas de liberación modificada, incluyendo específicamente los compuestos A, B, C o D y las sales de los mismos.

Hemos encontrado que puede ser beneficioso proveer los Compuestos A, B, C y D y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos en una forma de dosis de liberación modificada.

Descripción de la Invención

De acuerdo con la invención, se provee una composición farmacéutica de liberación modificada (formulación) comprendiendo, como ingrediente

activo, el Compuesto A, el Compuesto B, el Compuesto C o el Compuesto D o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los Compuestos A, B, C o D, composiciones estas a las cuales se hace referencia en adelante como "las composiciones de la invención".

Los compuestos A, B, C y D, al igual que las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, se pueden preparar como se describe en WO 01/28992, como se describe en adelante y/o por medio de unas técnicas de rutina de la química orgánica. Las composiciones comprendiendo solvatos, incluyendo hidratos, al igual que anhidratos (y ansolvatos) de los Compuestos A, B, C y D y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, también se incluyen en el ámbito de la invención.

Las personas conocedoras del arte entenderán que el término composición farmacéutica de "liberación modificada" incluye cualquier composición / formulación en la cual la manifestación y/o tasa de liberación del fármaco (bien sea en forma del Compuesto A, del Compuesto B, del Compuesto C, del Compuesto D o como una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos) se altera por medio de manipulaciones galénicas y por lo tanto incluye la definición descrita en la *Farmacopea de Estados Unidos* (USP XXII) en las páginas x/iii y x/iv de la parte del prefacio / preámbulo, cuya respectiva divulgación en ese documento se incorpora a la presente por referencia.

En el presente caso, se puede proveer una liberación modificada por medio de un transportador apropiado farmacéuticamente aceptable y/u otros medios, transportadores o medios (según lo apropiado) que generan una alteración de la manifestación y/o tasa de liberación del ingrediente activo. Por lo tanto, las personas conocedoras del arte entenderán que el término incluye las composiciones que se adaptan (por ejemplo como se describen en la presente) para proveer una liberación "sostenida", "prolongada" o "extendida" del fármaco (en la cual el fármaco se libera a una tasa lo suficientemente retardada para producir una respuesta terapéutica durante un periodo de tiempo requerido, opcionalmente incluyendo la disposición de una cantidad inicial de fármaco disponible dentro de un periodo de tiempo predeterminado después de la administración para causar una respuesta terapéutica inicial deseada); composiciones que proveen una liberación "retrasada" del fármaco (donde la liberación del fármaco se retrasa hasta que llegue a un lugar determinado del tracto gastrointestinal, y luego la liberación del fármaco puede ser pulsátil o se puede modificar como se indicó anteriormente); al igual que las composiciones denominadas de "acción repetida" (donde se libera una dosis del fármaco bien sea de inmediato o algún tiempo después de la administración y las dosis posteriores se liberan más tarde).

Nosotros preferimos que las composiciones de la invención provean una liberación demorada, o más preferiblemente sostenida (es decir prolongada o extendida) del fármaco durante un periodo de tiempo. Se pueden adaptar

1
2

composiciones más preferidas de la invención (por ejemplo como se describen en la presente) para proveer una dosis suficiente del fármaco durante el intervalo de las dosis (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado. La liberación puede ser uniforme y/o constante durante un periodo de tiempo extendido, u otro.

Las composiciones de la invención pueden, por ejemplo, ser en las siguientes formas, todas las cuales bien conocidas por aquellos con conocimiento del arte:

- (a) píldoras, tabletas o cápsulas recubiertas, que se pueden diseñar para liberar por lo menos parte del fármaco, cuando la formulación en cuestión alcance una región en particular del tracto gastrointestinal. Estas tabletas pueden, por ejemplo contener algún tipo de revestimiento gastro resistente como una capa entérica de cubierta para que por lo menos una parte del fármaco presente en la formulación se libere en una parte específica del tracto gastrointestinal, como las regiones intestinales.
- (b) Unidad múltiple o sistemas multi-particulados que pueden ser en forma de micro-particulados, micro-esferas o píldoras comprendiendo el fármaco (estas unidades múltiples / multi-particuladas pueden proveer una descarga gradual de la formulación

72
\$
/

conteniendo el fármaco desde el estómago hasta el duodeno y en el resto del intestino delgado y del intestino grueso mientras libera el fármaco a una tasa predeterminada).

(c) Formulaciones comprendiendo dispersiones o soluciones sólidas de un compuesto activo en una matriz que puede ser en forma de cera, goma o grasa, o particularmente en la forma de un polímero, donde la liberación del fármaco se hace por medio de una erosión gradual de la superficie de la tableta y/o por difusión.

(d) Los sistemas que comprenden una capa bioadhesiva, capa que puede proveer una retención prolongada de la composición de la invención en una región en particular del tracto gastrointestinal (por ejemplo el estómago). Esto incluye sistemas de flotación o de inmersión (es decir, sistemas de baja y alta densidad respectivamente) igualmente denominados sistemas de "aumento de volumen".

(e) Los denominados dispositivos "suspendidos" donde el fármaco se adhiere a una resina con intercambio de ión que permite una liberación gradual del fármaco a través de la influencia de otros iones presentes en el tracto gastrointestinal, por ejemplo el medio ácido del estómago.

(f) Dispositivos en los cuales la tasa de liberación del fármaco está controlada por medio de su potencial químico (por ejemplo la Bomba Osmótica).

(g) Los sistemas en los cuales el fármaco se libera por difusión a través de las membranas incluyendo sistemas de capas múltiples.

(h) Dispositivos que actúan de conformidad con una señal externa., para liberar una cantidad pequeña del fármaco.

(i) Sistemas activos y auto-programados que pueden contar con un elemento sensor, elemento este que responde ante un entorno biológico determinado para modular la descarga del fármaco.

(j) Depósitos de liberación controlados por '*silastics*', que liberan el fármaco como una función de la difusión del agua y/o de los fluidos gastrointestinales en el dispositivo por medio de un puerto de entrada / salida, resultando en la disolución y posterior liberación del fármaco.

(k) Combinaciones de dos o más principios descritos anteriormente.

Los anteriores principios se discuten extensamente en numerosas referencias de anterioridades incluyendo *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*,

74
H

6, 57 (1984); *"Aplicaciones Médicas de Liberación Controlada"* Vol II, ed. Langer and Wise (1984) Boca Ratón, Florida, en las páginas 1 a 34; *Aspectos Industriales de Farmacéuticos*, ed. Sandel, Prensa Farmacéutica Sueca (1993) en las páginas 93 a 104; y las páginas 191 a 211 de *"Farmacéutica: La Ciencia del Diseño de la Forma de la Dosis"*, ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone), al igual que las referencias citadas en los documentos previamente enumerados, todas las divulgaciones de los referidos documentos se incorporan a la presente por referencia.

Por lo tanto una persona conocedora del arte puede preparar formulaciones de liberación modificada adecuadas, de conformidad con las técnicas estándar de la farmacia, como se describe en la presente o en los documentos mencionados anteriormente y/o que son bien conocidos.

Preferimos que, en las composiciones de la invención, el ingrediente activo se provea junto con un transportador farmacéuticamente aceptable. En particular, preferimos que las composiciones de la invención se presenten en forma de un ingrediente activo engastado en una matriz de polímero.

En este respecto, preferimos que las composiciones de la invención se provean para una administración oral en forma de un sistema denominado de liberación modificada "de dilatación" o una "matriz gelificante", en el cual el ingrediente activo se provee junto con un polímero que se dilatan en un medio acuoso (es decir un componente hidrofílico gelificante). El

75

término "medio acuoso" se debe entender en este contexto que incluye agua y líquidos que son , o que se aproximan a ser, aquellos que están presentes en el tracto gastrointestinal de un mamífero. Típicamente estos sistemas de polímeros comprenden estructuras macromoleculares hidrofílicas que en forma seca pueden estar en estado vídrio o por lo menos parcialmente cristalino que se dilatan cuando entran en contacto con un medio acuoso. Entonces la liberación modificada de un fármaco se efectúa por medio de uno o varios de los siguientes procesos: transporte del solvente a la matriz del polímero, la dilatación del polímero, la difusión del fármaco a través del polímero dilatado y/o la erosión del polímero, uno o varios de estos puede servir para liberar el fármaco lentamente desde la matriz del polímero en el medio acuoso.

Así, los materiales poliméricos aptos (es decir, los transportadores) que se pueden utilizar como el componente hidrofílico gelificante de una composición de liberación modificada de una matriz gelificante incluyen aquellos cuyo peso molecular exceda 5000 g/mol, y que son bien sea:

(a) por lo menos escasamente solubles en; o

(b) se dilatan cuando entran en contacto con,

un medio acuoso (como se definió más arriba) permitiendo así la liberación del fármaco del transportador.

Las matrices de polímeros gelificantes aptas, que pueden ser sintéticas o naturales, incluyen por lo tanto, polisacáridos como la maltodextrina, el

76


xantano, dextrano escleroglucano, almidón, alginatos, pululano, ácido hialurónico, quitina, quitosana y similares; otros polímeros naturales como proteínas (albúmina, gelatina, etc.), poli-L-lisina; poli(ácido acrílico) sódico; poli(hidroxi alquilmetacrilatos) (por ejemplo poli(hidroxietilmetacrilatos)); carboxipolimetileno (por ejemplo CarbopolTM); '*carbomer*'; polivinilpirrolidona; gomas, como goma guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma de algarroba, goma de tamarindo, goma '*gellan*', goma de tragacanto, agar, pectina, gluten y similares; poli(alcohol de vinilo); alcohol de vinilo etileno; poli(óxido de etileno) (PEO); y éteres de celulosa como hidroximetilcelulosa, (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), carboxietilcelulosa (CEC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC) y carboximetilcelulosa sódica (Na CMC); al igual que copolímeros y/o mezclas simples de los anteriores polímeros. Algunos de los polímeros previamente mencionados se pueden enlazar en cruz por medio de técnicas convencionales.

Para las composiciones de la invención en la forma de los sistemas de matrices gelificantes, preferimos que el principal polímero de dilatación que se emplee sea el HPC, la maltodextrina, el escleroglucano o el carboxipolimetileno, más preferiblemente; el PEO, HEC o xantano, y especialmente el HPMC, al igual que los copolímeros y/o las mezclas simples de cualquiera de estos polímeros.

77
X

Cuando se emplean PEO, HEC, xantano y HPMC (es decir por lo menos como uno de los polímeros de) en el componente hidrofílico gelificante, los pesos moleculares preferidos (es decir peso promedio pesos moleculares como se determina según las técnicas estándar, como una osmometría, una cromatografía de exclusión por tamaño con un detector de refracción (donde el peso molecular se determina por medio de unas curvas de calibración estándar), la dispersión de la luz y/o las técnicas de ultracentrifugado) para estos polímeros, están entre el rango de 5.000 g/mol hasta 200.000 g/mol y hasta 100.000.000 g/mol, preferiblemente hasta 25.000.000 g/mol y más preferiblemente hasta 20.000.000 g/mol. Se pueden emplear mezclas de los polímeros de PEO, HEC, xantano y HPMC con diferentes pesos moleculares dentro de estos rangos.

Los polímeros de HEC aptos también pueden incluir aquellos que producen soluciones de polímeros en agua con viscosidades, medidas de conformidad con técnicas estándar, tales como las que se describen en la *Farmacopea de Estados Unidos XXIV* (USP XXIV / NF19) en la página 2002 y subsiguientes (cuya respectiva divulgación en ese documento se incorpora a la presente por referencia) de por lo menos 200 cps para una solución acuosa al 2% (peso / peso) y hasta 8.000 cps para una solución acuosa al 1%, preferiblemente por lo menos 250 cps para una solución acuosa al 2% y hasta 5.500 cps para una solución acuosa al 1%. Se pueden emplear mezclas de polímeros de HEC con diferentes viscosidades entre estos rangos, por ejemplo con el fin de producir mezclas de HEC que

78
D

producen soluciones como las citadas anteriormente, con viscosidades “promedio” (es decir una viscosidad para la mezcla) en los rangos preferidos previamente citados. En forma similar, se pueden utilizar mezclas de polímeros de HEC (cuyas viscosidades y/o viscosidades “promedio” se encuentren entre estos rangos) con otros polímeros ya citados. Si se emplea HEC como un polímero, se prefiere que se trate el polímero antes de la formulación en tableta, por ejemplo por medio del molido y/o de una precipitación con acetona. Adicionalmente, puede ser deseable recubrir un polímero de HEC con otro polímero gelificante de baja viscosidad (como 6 cps HMPC) por ejemplo, como se describe más adelante. Polímeros de HEC aptos comprenden aquellos que se venden bajo la marca registrada NATRASOL™ (Aqualon).

Los polímeros de HPMC aptos también incluyen aquellos que producen soluciones al 2% peso / peso en agua con viscosidades, como se miden por medio de técnicas estándar tales como las que se describen generalmente en la *Farmacopea de Estados Unidos XXIV* (USP XXIV / NF19) en la página 2002 y subsiguientes, al igual que, específicamente en las páginas 843 y 844 (cuya respectiva divulgación en ese documento se incorpora a la presente por referencia) de entre 3 y 150.000 cps (a 20°C), como entre 10 y 120.000 cps, preferiblemente entre 30 y 50.000 cps y más preferiblemente entre 50 y 15.000 cps. Se pueden emplear mezclas de polímeros de HPMC con diferentes viscosidades entre estos rangos, por ejemplo con el fin de producir mezclas de HPMC que producen soluciones

como las citadas anteriormente, con viscosidades “promedio” (es decir una viscosidad para la mezcla) en los rangos preferidos previamente citados. En forma similar, se pueden utilizar mezclas de polímeros de HPMC (cuyas viscosidades y/o viscosidades “promedio” se encuentren entre estos rangos) con otros polímeros ya citados, como se describe más adelante. Polímeros de HPMC aptos comprenden aquellos que cumplen con los estándares de sustituciones de la *Farmacopea de los Estados Unidos*, tipos 2208, 2906, 2910 y 1828 (consulte USP XXIV / NF 19 para conocer más detalles). Los polímeros de HPMC aptos incluyen por lo tanto aquellos vendidos bajo la marca registrada METHOCEL™ (Dow Chemical Corporation) o la marca registrada METOLOSE™ (Shin-Etsu).

Los polímeros de xantano aptos también incluyen aquellos que producen soluciones al 1% peso / peso en agua con viscosidades, como se miden por medio de técnicas estándar tales como las que se describen generalmente en la *Farmacopea de Estados Unidos XXIV* (USP XXIV / NF19) en las páginas 2537 y 2538, (cuya respectiva divulgación en ese documento se incorpora a la presente por referencia) de entre 60 y 2.000 cps (a 24°C) por ejemplo entre 600 y 1.800 cps y preferiblemente entre 1.200 y 1.600 cps. Se pueden emplear mezclas de polímeros de xantano con diferentes viscosidades entre estos rangos, por ejemplo con el fin de producir mezclas de xantano que producen soluciones como las citadas anteriormente, con viscosidades “promedio” (es decir una viscosidad para la mezcla) en los rangos preferidos previamente citados. En forma similar,

20

se pueden utilizar mezclas de polímeros de xantano (cuyas viscosidades y/o viscosidades "promedio" se encuentren entre estos rangos) con otros polímeros ya citados, como se describe más adelante. Los polímeros de xantano aptos comprenden aquellos vendidos bajo las marcas registradas XANTURALTM y KELTROLTM (CPKelco) y SATIAXANETM (Degussa, Texturant Systems).

La elección del polímero se basará en la naturaleza del ingrediente / fármaco activo (es decir, el Compuesto A / B / C / D / sal) que se emplea en la composición de la invención al igual que la tasa de liberación deseada. En particular una persona conocedora del arte apreciará, por ejemplo, en el caso del HPMC, que un peso molecular mayor, en general, proveerá una tasa de liberación más lenta del fármaco de la composición. Adicionalmente, en el caso del HPMC, unos grados de sustitución diferentes de los grupos metoxilo e hidroxipropoxilo producirán unos cambios en la tasa de liberación del fármaco de la composición. Al respecto, como se manifestó anteriormente, puede ser deseable proveer composiciones de la invención en la forma de sistemas de matrices gelificantes donde el polímero transportador se suministra en forma de una mezcla de dos o más polímeros de, por ejemplo, pesos moleculares diferentes, por ejemplo como se describe más adelante, con el fin de producir un perfil de liberación particular requerido o deseado.

Cuando en la forma de sistemas de matrices gelificantes, igualmente encontramos que la tasa de liberación de un fármaco de las composiciones de la invención puede además controlarse mediante el control del fármaco: la tasa del polímero en y el área de superficie: tasa de volumen de, las composiciones individuales comprendiendo el fármaco y el sistema de transporte del polímero.

Las composiciones de la invención, bien sea en forma de un sistema de matrices gelificantes u otro pueden contener uno o varios excipientes (además del sistema transportador del polímero) para también modificar la liberación del fármaco y mejorar las propiedades físicas y/o químicas de la composición final, y/o para facilitar el proceso de manufactura. Estos excipientes son convencionales en la formulación de composiciones de liberación modificada.

Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden contener uno o varios de los siguientes diluyentes: fosfato de calcio (fosfato de monocalcio, fosfato de dicalcio y fosfato de tricalcio), lactosa, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, dióxido de titanio, silicato de aluminio y similares. Los diluyentes preferidos incluyen celulosa microcristalina.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o varios de los siguientes lubricantes: estearato de magnesio, fumarato sódico de estearilo y similares.

Las composiciones de la invención pueden contener un deslizante como una sílica coloidal.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o varios de los siguientes aglutinadores: polivinilpirrolidona, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, un polietileno glicol (PEG), un HPMC de un peso molecular menor, un MC de un peso molecular menor, un HPC de un peso molecular menor y similares. Los aglutinantes preferidos incluyen la celulosa microcristalina.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o varios de los siguientes agentes que controlan el pH: ácidos orgánicos (cítricos y similares) o metales alcali (por ejemplo sodio) sales de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables (ejemplos sales de sodio, magnesio o calcio) o ácidos inorgánicos (como ácido carbónico o ácido fosfórico), óxidos de magnesio, al igual que alcali y tierra alcalina, metal (ejemplo, sodio, calcio, potasio y similares) sulfatos, metabisulfatos, propionatos y sorbatos.

Otros excipientes adicionales pueden incluir colorantes, saborizantes, agentes de modificación de la tonicidad, agentes para las cubiertas, preservativos, etc.

Vb
83

Además se pueden emplear combinaciones de los excipientes anteriormente descritos.

Una persona conocedora puede apreciar que algunos de los excipientes previamente citados, que pueden estar presentes en la composición final de la invención, tienen más de una de las funciones anteriormente descritas. Adicionalmente, los otros excipientes mencionados arriba también pueden actuar como una parte de un componente hidrofílico gelificante en un sistema de matriz gelificante.

La cantidad total de otros excipientes (sin incluir, en el caso de los sistemas de matriz gelificante, el principal transportador del polímero) que puede estar presente en la composición de la invención dependerá de la naturaleza de la composición, al igual que la naturaleza y las cantidades de los otros constituyentes de la citada composición, y puede estar en una cantidad de hasta 85% por ejemplo entre 0.1% a 75%, como 0.2 a 65%, preferiblemente 0.3 a 55%, más preferiblemente 0.5 a 45% y especialmente 1 a 40%, como 2 a 35% peso / peso. En cualquier evento, la persona conocedora puede determinar el elección y la cantidad de excipiente(s) en forma rutinaria (es decir sin recurrir a aportes inventivos).

En los sistemas de matrices gelificantes, la cantidad del polímero en el sistema debe ser suficiente de manera que se suministre una cantidad suficiente de dosis del fármaco durante el intervalo de las dosis para

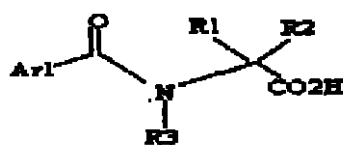
producir el efecto terapéutico deseado. Así, preferimos que por lo menos 60% (como 80%) del contenido inicial del fármaco de la composición se libere en un paciente y/o bajo las condiciones de pruebas descritas a continuación, durante un periodo de 2 horas o más, preferiblemente un periodo de 4 horas o más, más preferiblemente un periodo de 6 horas o más y particularmente durante un periodo entre 8 y 24 horas. Las cantidades adecuadas de polímero que se pueden incluir dependerán, *Inter. Alia*, del ingrediente activo que se emplea en la composición, de cualquier excipiente que pudiera estar presente y la naturaleza del polímero que se emplee, se encuentre en el rango de 5 hasta 99.5%, por ejemplo 10 a 95%, particularmente 15 a 80%, preferiblemente 20 a 75%, más preferiblemente 30 a 70% y especialmente 35 a 65% peso / peso. En cualquier evento, la persona conocedora en el arte puede determinar la elección y la cantidad de polímero en forma rutinaria.

Cuando las composiciones de la invención se suministran en forma de sistemas de matrices gelificantes, de ingredientes activos (Compuestos A, B, C y D o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos) que se pueden mencionar, incluyen las formas de bases libres de los Compuestos A, B, C y especialmente D, al igual que sales, donde la solubilidad de esa sal en un medio acuoso (como se define arriba) es sustancialmente independiente del pH en el rango fisiológico encontrado usualmente en el tracto gastrointestinal.

85

Por lo tanto, las sales preferidas del Compuesto A incluyen sales ácidas 1-hidroxi-2-naftoicas, sales ácidas benzoicas, sales ácidas 2-mesitilenosulfónicas, sales ácidas hidroxi-substituidas bencenosulfónicas, sales ácidas 1,5-naftalenosulfónicas, sales ácidas 1,5-naftalenodisulfónicas, particularmente sales ácidas toluenosulfónicas o especialmente sales ácidas bencenosulfónicas.

Las sales preferidas de los Compuestos B, C y D pueden entonces incluir sales ácidas metanosulfónicas, sales ácidas hipúricas, sales ácidas toluenosulfónicas, sales ácidas pamoicas, sales ácidas 1,5-naftalenodisulfónicas, sales ácidas tereftálicas, sales ácidas succínicas, sales de ácido tartárico y derivados de los mismos, tales como sales ácidas O,O'-dibenzoilotartáricas y sales ácidas O,O'-di-*para*-toluoitartáricas, sales ácidas 2,2,3,3-tetrametilo-1,4-dibutanoicas, sales ácidas 1,2-ciclopentanodi-carboxílicas o sales de adición de ácido donde el ácido es un derivado del ácido hipúrico, por ejemplo un ácido de fórmula I,



en donde

Ar¹ representa fenilo o naftilo, dos de los cuales se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo (por ejemplo, cloro), nitro, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo y fenilo; y

R¹, R² y R³ representan independientemente H o C₁₋₃ alquilo.

286

La persona conocedora apreciará que cuando Ar^1 representa fenilo y R^1 , R^2 y R^3 representan todos H, entonces el ácido de fórmula I es ácido hipúrico.

Grupos Ar^1 preferidos incluyen fenilo, grupo fenilo que se sustituye opcionalmente por fenilo (por ejemplo en la posición 4 relativa al punto de unión del grupo $\text{C}(\text{O})$), cloro (por ejemplo en las posiciones 3 y/o 4 relativas al grupo $\text{C}(\text{O})$), nitro (por ejemplo en la posición 4 relativa al grupo $\text{C}(\text{O})$) y/o C_{1-4} alquilo, tal como metilo (por ejemplo en las posiciones 2 y/o 4 relativas al grupo $\text{C}(\text{O})$); y naftilo. Valores más preferidos de Ar^1 incluyen fenilo, 4-fenilfenilo (bifenilo), 3,4-diclorofenilo, 2-naftilo, 4-nitrofenilo y 2,4,6-trimetilfenilo.

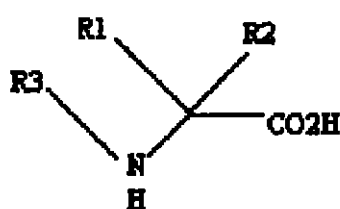
Grupos R^1 y R^2 preferidos incluyen H y metilo. Se prefiere que R^1 y R^2 , cualquiera de los dos represente H o ambos representen metilo.

Grupos R^3 preferidos incluyen H.

Cuando R^1 y R^2 representan ambos metilo, se prefiere que Ar^1 represente fenilo. Cuando R^1 y R^2 representan ambos H, se prefiere que Ar^1 represente 4-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo o, especialmente, 3,4-diclorofenilo, 2-naftilo o 4-fenilfenilo (bifenilo).

En el comercio se pueden obtener ácidos de fórmula I (por ejemplo, ácido hipúrico, ácido 4-nitrohipúrico y 2-, 3- ó ácido 4-metilhipúrico), o pueden prepararse de acuerdo con técnicas estándar.

Por ejemplo, se pueden preparar ácidos de fórmula I por reacción de un compuesto de fórmula II,



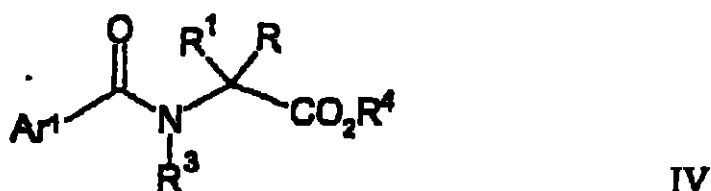
II

en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, con un cloruro de ácido de fórmula III,



en donde Ar^1 es como se define anteriormente, por ejemplo en la presencia de base, por ejemplo NaOH acuoso, de acuerdo con procedimientos clásicos Schotten-Baumann (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1033). Neutralización con ácido, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, puede precipitar el ácido de fórmula I, que puede volverse a cristalizar, si es necesario, de varios solventes, por ejemplo alcohol *iso*-propílico, metanol, etanol, acetona y agua, o mezclas de esos solventes.

Alternativamente, derivados de éster (por ejemplo éster de alquilo inferior) de compuestos de fórmula II, opcionalmente en la forma de una sal, por ejemplo la sal clorhidrato, puede hacerse reaccionar con un cloruro de ácido de fórmula III, en la presencia de base, por ejemplo trietilamina, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, para producir éster-amida de fórmula IV,



en donde R^4 representa alquilo inferior (tal como C_{1-6} alquilo) o alquifenilo inferior (por ejemplo C_{1-3} alquifenilo) y Ar^1 , R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente (véase, por ejemplo, *J. Heterocyclic Chem.* 1973, 10, 935, *Tetrahedron* 1989, 45, 1691 y *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 8929). Éster-amidas de fórmula IV pueden ser sólidos a temperatura ambiente y pueden, por consiguiente, purificarse por cristalización luego de su

formación, si se considera apropiado. Compuestos de fórmula IV pueden convertirse entonces en compuestos de fórmula I por hidrólisis estándar, por ejemplo con hidróxido de sodio acuoso seguido por adición de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, para precipitar el producto. La recristalización puede llevarse entonces a cabo, si se requiere.

Compuestos de fórmulas I, II y IV en las cuales R^3 representa C_{1-3} alquilo pueden elaborarse por alquilación estándar de un compuesto correspondiente de fórmula I, I o IV en las cuales R^3 representa H.

En el comercio se obtienen compuestos de fórmulas II (y derivados de éster) y III o pueden elaborarse fácilmente mediante técnicas rutinarias.

Las sales preferidas del Compuesto D incluyen ácido metanesulfónico, ácido pamoico, ácido 1,5 naftalenodisulfónico, ácido hipúrico, ácido tereftálico, ácido succínico, ácido O,O'-dibenzoilo-*D*-tartárico, ácido O,O'-di-*para*-toluoyl-*D*-tartárico, 2,2,3,3-tetrametil-1-1,4-dibutanoico y sales ácidos ciclopentaedicarboxílicos y sales de adición ácida, donde el ácido es un compuesto de fórmula I, como se definió anteriormente, por ejemplo ácido 4-fenilhipúrico, ácido acético (3,4-diclorobenzoilamino) y sales de ácido acético [(naftaleno-2-carbonilo)amino]. Las sales particularmente preferidas del Compuesto D incluyen las sales de ácido metanesulfónico.

Las sales preferidas del Compuesto C incluyen las sales de ácido metanesulfónico, por ejemplo sales de ácido *para*-toluenosulfónico.

Los ingredientes activos preferidos para su uso en las composiciones de la invención, y especialmente los sistemas de matrices gelificantes, incluyen el Compuesto D y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, particularmente el Compuesto D en la forma de una base libre o en la forma de una sal de ácido metanesulfónico.

Las cantidades adecuadas de los ingredientes activos en las composiciones de la invención, bien sea en forma de sistema de matrices gelificantes u otros, dependen de muchos factores, como la naturaleza de ese ingrediente (base libre / sal, etc.) la dosis que se requiera, y la naturaleza y las cantidades de los otros constituyentes de la composición. Sin embargo pueden encontrarse en el rango 0.5 a 80% por ejemplo 1 a 75%, tal como 3 a 70%, preferiblemente 5 a 65%, más preferiblemente 10 a 60% y especialmente 15 a 55% por peso / peso. En cualquier evento, una persona con conocimientos puede determinar la cantidad de ingrediente activo que se debe incluir en forma rutinaria.

Típicamente, las dosis diarias de los Compuestos A, B, C y D o las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos están en el rango entre 10 a 2000 mg, por ejemplo tal como 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 composiciones (por ejemplo tabletas) que se administran durante el transcurso del día. Las dosis diarias preferidas en las composiciones individuales de la invención (por ejemplo las tabletas) se encuentran por lo tanto en el rango entre 15 y 500 mg, por ejemplo 40 a 400 mg.

Se pueden efectuar composiciones de la invención tales como las que se describen anteriormente, de conformidad con unas técnicas muy conocidas como las que se describen en las referencias citadas anteriormente. Las composiciones de la invención que son en forma de sistemas de matrices gelificantes se pueden preparar por medio de técnicas estándar, y empleando equipos estándar, conocidas por alguien que sabe el arte, incluyendo una granulación seca o húmeda, la compresión / compactación directa, el secado, molido, mezclado, la formación de tabletas y el recubrimiento, al igual que las combinaciones de estos procesos, por ejemplo como se describe a continuación.

90
2
A

Aunque las composiciones de la invención se adaptan preferiblemente a una administración oral, su uso no se limita a esa forma de administración. Composiciones de liberación modificada en forma parenteral, que pueden incluir sistemas muy conocidos para aquellos con destrezas en el arte, tales como aquellos basados en poloxámeros, microesferas biodegradables, liposomas, suspensiones en aceites y/o emulsiones se pueden preparar de conformidad con técnicas estándar, por ejemplo como las descritas por Leung y colaboradores en *"Suministro Controlado de Fármacos: Aspectos Esenciales y Aplicaciones"* (Fármacos y las Ciencias Farmacéuticas; vol 29) segunda edición, ed. Robinson y Lee, Dekker (1987) en el capítulo 10, página 433, cuya divulgación en el citado documento se incorpora en la presente por referencia.

Las composiciones de la invención se pueden dosificar una o varias veces al día (por ejemplo hasta 6 veces, pero preferiblemente no más de dos veces por día), independientemente del número de unidades individuales (formulaciones / composiciones) que se administran como parte de una "dosis".

Las composiciones de la invención son útiles para administrar los Compuestos A, B, C y D y las sales farmacéuticamente aceptables de estos a los pacientes. Puesto que los Compuestos A, B, C y D y las sales farmacéuticamente aceptables de estos son útiles tanto en la profilaxis como en el tratamiento de arritmias cardíacas, en particular las arritmias auriculares y ventriculares (como la fibrilación auricular, por ejemplo el aleteo auricular), también se espera que las composiciones de la invención sean útiles en el tratamiento de estos desórdenes.

Por lo tanto, las composiciones de la invención están indicadas en el tratamiento o en la profilaxis de enfermedades cardíacas en las cuales se cree que las arritmias juegan un papel principal, incluyendo isquemia

cardiaca, ataque cardiaco súbito, infarto del miocardio, falla cardiaca, cirugía cardiaca y casos tromboembólicos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para el tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de una composición de la invención a una persona que sufra de, o sea susceptible de padecer el citado mal.

Para evitar las dudas, en "tratamiento" se incluye el tratamiento terapéutico, al igual que la profilaxis de una condición.

Las composiciones de la invención tienen la ventaja de que pueden proveer una liberación modificada de los Compuestos A, B, C y D o de una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, con el fin de obtener un efecto más parejo y/o prolongado contra las arritmias cardiacas y pueden así permitir una dosis eficiente del ingrediente activo preferiblemente no más de una o dos veces al día. Ciertas composiciones de la invención pueden alcanzar esta liberación esencialmente en forma independiente del pH.

Las composiciones de la invención pueden también tener la ventaja que se pueden preparar utilizando métodos de procesamiento farmacéuticos ya establecidos y emplean materiales cuyo uso está aprobado en alimentos o productos farmacéuticos o sujetos a regulaciones similares.

La invención se ilustra, pero en forma alguna se limita a los siguientes ejemplos en los cuales:

La Figura 1(a) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en diferentes pH de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HPMC (METOLOSE™ 65SH1500, Shin-Etsu).

La figura 1(b) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en diferentes pH de un Compuesto A en forma de una base libre de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HPMC (METOLOSE™ 65SH1500, Shin-Etsu).

La Figura 2 (a) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en diferentes pH de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero PEO (peso molecular 4×10^6 g/mol).

La Figura 2(b) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en diferentes pH de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HEC (NATRASOL® 250M Pharm).

La Figura 2(c) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en diferentes pH del Compuesto A en la forma de base libre de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero PEO (peso molecular 4×10^6 g/mol).

La Figura 2(d) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en diferentes pH del Compuesto A en la forma de base libre de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HEC (NATRASOL® 250M Pharm).

La figura 3 ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en un pH de 6.8 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir diferentes procesos a partir del polímero HPMC (METOLOSE™ 65SH400, Shin-Etsu).

La figura 4(a) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en un pH de 1.0 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir tres grados específicos de polímero con distintos grados de sustitución diferentes procesos a partir del polímero HPMC (METOLOSE™ 60SH50, METOLOSE™ 65SH50 y METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

La figura 4(b) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en un pH de 6.8 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir tres grados específicos de polímero con distintos grados de sustitución diferentes procesos a partir del polímero HPMC (METOLOSE™ 60SH50, METOLOSE™ 65SH50 y METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

La figura 4(c) ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en un pH de 6.8 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir tres grados específicos del polímero HPMC con diferentes pesos moleculares (METOLOSE™ 60SH400, METOLOSE™ 65SH50 y METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

La figura 5 ilustra el perfil de liberación del fármaco en un pH de 6.8 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir un grado específico del polímero HPMC (METOLOSE™ 60SH50; Shin-Etsu), donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímeros.

La figura 6 ilustra el perfil de liberación del fármaco en un pH de 6.8 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir unos grados específicos del polímero HPMC (METOLOSE™ 60SH50, y METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), bien sea solo o mezclado en seco junto con diferentes proporciones de peso.

La Figura 7 ilustra el perfil de liberación del fármaco (en una escala de 100%) en un pH de 6.8 del Compuesto A en la forma de una base libre y como la sal de bencenosulfonato del mismo de tabletas fabricadas de un grado específico de polímero HPMC (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

La figura 8 ilustra el perfil de liberación del fármaco en un pH de 6.8 de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A de tabletas fabricadas a partir de una mezcla de grados específicos de polímero HPMC (METHOCEL™ K100LV CR Y METHOCEL™ K4M, Dow) (promedio de seis tabletas).

La figura 9 ilustra el perfil de liberación del fármaco en diferentes pHs del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas a partir de un grado específico de polímero HPMC (METOLOSE™ 65SH50; Shin-Etsu).

La figura 10 ilustra el perfil de liberación del fármaco en diferentes pHs del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas a partir de una mezcla de grados específicos de polímeros HPMC (METHOCEL™ 60SH50 y METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

La figura 11 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH 6.8 del Compuesto D (base libre y varias sales del mismo) de tabletas fabricadas a partir de una mezcla de grados específicos de polímeros HPMC (METHOCEL™ 60SH50 y METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

La figure 12 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH 6.8 del Compuesto D (base libre y varias sales del mismo) de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HPMC (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

La figura 13 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH 6.8 del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas a partir de un grado

específico del polímero HPMC (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 8 mm; peso de tableta de 125 mg, diferentes dosis del fármaco).

La figura 14 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH 6.8 del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HPMC (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 12 mm; peso de tableta de 625 mg, diferentes dosis del fármaco).

La figura 15 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH 6.8 del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HPMC (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 8 mm; diferentes pesos de tableta, misma dosis del fármaco).

La figura 16 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH de 6.8 del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas de un grado específico de goma de xantano (XANTURAL® 180; CPKelco) donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 8 mm; peso de tableta de 125 mg, diferentes dosis del fármaco).

La figura 17 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH de 6.8 del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas de un grado específico de goma de xantano (KELTROL®D; CPKelco).

La figura 18 ilustra el perfil de liberación del fármaco en el pH de 6.8 del Compuesto D (base libre) de tabletas fabricadas de un grado específico de goma de xantano (XANTURAL 180; CPKelco) donde las tabletas

comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 8 mm; diferentes pesos de tableta, misma dosis del fármaco).

La figura 19 ilustra el perfil de liberación del fármaco en diferentes pH de la sal de metanesulfonato del Compuesto D de tabletas fabricadas a partir de un grado específico del polímero HPMC (METHOCEL™ 60SH10000 Shin-Etsu), donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 8 mm; peso de tableta de 152 mg, diferentes dosis del fármaco).

La figura 20 ilustra el perfil de liberación del fármaco en diferentes pH de la sal de metanesulfonato del Compuesto D de tabletas fabricadas de un grado específico del polímero HPMC (METHOCEL™ 60SH10000 Shin-Etsu), donde las tabletas comprenden diferentes fármacos: proporciones de polímero (tamaño de tableta de 12 mm; peso de tableta de 760 mg, diferentes dosis del fármaco).

Preparación A

Preparación de Compuesto A Sal de Bencenosulfonato 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 (Na_2SO_4), 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 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 disolvió 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 volvió a destilar 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 aproximadamente 30 minutos con enfriamiento y buena agitación, dejando subir la temperatura a 5°C. La reacción se agitó durante 23 horas en el 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 aproximadamente 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 cristales 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

107 99

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 (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 las fases se separaran (esto tomó 10 minutos aunque se obtienen fases totalmente claras luego de dejarlo en reposo 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 ahora fue 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)).

2/100

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

(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. El calentamiento 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 inferior a 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 cervato 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

3/10/17

enfriar a temperatura ambiente, los cristales que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (100 mL). El producto se secó *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-diazabicyclo[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%).

201

^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 el paso (ix) más adelante. El análisis

✓ 103

de 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, CDCl_3): 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, 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 (una persona conocedora 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 *iso*-Propilo (2.5L). Se retiró solvente (2.51L). La

temperatura interna ya alcanzaba los 88°C. Se retiró el solvente (0.825 L) dejando el producto como una solución de acetato de *iso*-propilo (teóricamente en 2.04L). Después de enfriar a 34°C, se agregó agua (0.5L). Hubo una suspensión negra, posiblemente de Pd en la mezcla. El pH de la fase acuosa fue de 11. Se agregó hidróxido de sodio (1M, 0.31L) para que la temperatura fuera inferior a 25°C, y la mezcla se revolvió vigorosamente durante 5 minutos. El pH de la fase acuosa era de 12. Se separaron las fases y se descartó la fase acuosa. Se agregó más agua (0.5L) y se separaron las fases. Se descartó la fase acuosa. Se filtró el resto de la solución restante de éster para retirar las partículas en suspensión y luego el filtrado se completó hasta obtener exactamente 2L. Luego la solución se partió en porciones 2 x 1.

(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 el 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).

105

(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 recristalización (según se determinó por difracción simple de rayos X en cristal).

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 ciano alcohol) por medio de 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 $40-42^{\circ}\text{C}$, temperatura de licuefacción del alambique $38-39^{\circ}\text{C}$). Se agregó etanol (250 mL), y la solución se dejó enfriar a por debajo de 30°C antes de conectar el sistema de 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 $21-23^{\circ}\text{C}$), 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 por medio de un embudo goteador. La solución se agitó lentamente a temperatura ambiente (20°C) de un día para 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 H_2O), 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 $38-41^{\circ}\text{C}$. Se retiró el baño de

107

agua, y la solución se dejó enfriar 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; la persona conocedora 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 para 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 volvió a cristalizar (usando el procedimiento

detallado a 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

Se agregó sal de bencenosulfonato crudo (50.0 g, 1.0 equiv, de paso (ix) más arriba; Método 1) 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%).

109
777

^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-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)propil]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 filtrado 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 amoniacoal (95:5:0 to 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 de hidrogenosulfato 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

110 2
1

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: $(\text{M}+1-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2)$ 126 m/z

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

Esta es una preparación alterna 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-(fenilsulfonil)-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 pasando aire a través de la muestra durante diez minutos, y seguidamente se secó aún más en un horno de vacío a 40°C. Rendimiento: 130 g (84%).

12/11

(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 del 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 cosecha de cristales se recogió y secó bajo vacío para

proporcionar 52 g del compuesto del sub-título como un sólido blanco. El filtrado se concentró casi hasta secar, 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 con un rendimiento de 96% 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).

113
H

(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 cromatógrafió (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

114

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 mmol). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó nuevamente con ácido

115
11

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 hasta secar bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título como un semi-sólido incoloro, que se 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 volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo (50 mL) para producir el compuesto del sub-título (3.80 g, 76%).

m.p. 157-159°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 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) Ácido [2-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster

Se agregó *N*-Bromosuccinimida (6.0 g, 33 mmol) 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*-butoxide 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. Se permitió que la reacción llegara 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 filtrado 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%).

1H -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: $m/z=316(MH^+)$.

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 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

117
[147]

compuesto del sub-título (base libre) se azeosecó 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). El 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-(*tert*-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 de manera 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) (la 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 se había precipitado ningún 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 tibia (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 pálido. 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 filtrado 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 mbars; bp 46°C a 120 mbars al final). A medida que la destilación progresó, 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).

(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 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 tificando 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 se tñó 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 filtrado 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.

(iii) Compuesto B

Método 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 volvió a extraer 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

22
12/12

acetato de etilo (10 mL) y esta solución se lavó con una solución de ácido clórico (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 suspendió 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 peso/volumen) en una mezcla de tolueno (aprox. 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 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 se tñó con permanganato de potasio acuoso. Esto mostró la desaparición total de material inicial y la aparición del compuesto del título. La mezcla de 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 fase orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido amarillo (38.6 g). Este material crudo se disolvió en *iso*-propanol (190mL, 5.0 vol. Rel.) a 60°C y la

123

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)

Preparación 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 subtítulo. 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 filtrado 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) mp 79.6-80.5°C

(ii) 4-(4-Hidroxibutil)benzonitrilo

4-(4-Cianofenil)but-3-in-1-ol (40 g, 1 eq. en peso equivalente, véase paso (i) más arriba) en etanol (200 mL, 5 vol) y paladio sobre carbón vegetal (20 g, 0.5 eq. en peso equivalente, 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 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).

(iv) *tert*-Butil 7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

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

9/18
26

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 un consumo completo 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

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). Lentamente se agregó ácido trifluoroacético (132 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante tres horas, punto en el cual el análisis TLC mostró un 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 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-[(2*S*)-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*-propilo proporcionando el producto en 90% rendimiento.

(ii) *tert*-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-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)]

128
20

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.

(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-{[(2*S*)-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-[(2*S*)-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 hasta secar bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.71 g, 100%).

¹H-NMR (300 MHz, 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).

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⁺).

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 la 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

130
132
131

cloroformo:metanol:amoníaco concentrado 80:18:2 v/v). La visualización se realizó por luz UV (254 nm) y se tiñó 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 activar 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-metilpentano-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-metilpentano-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 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-metilpentano-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 a 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-metilpentano-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 del Compuesto D

Una mezcla del Compuesto D (preparada en forma análoga a los procesos ya descritos (ver especialmente Preparación D(iv), Método III arriba)); 14.29 g) *iso*-propanol (28mL) y éter *di-iso*-propil (140 mL) se calentó a 80°C. La solución se filtró caliente para que se clarificara y luego se volvió a calentar a 80°C. Después se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se comenzó a formar un precipitado. Después de revolver durante 2 horas se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con *iso*-propanol:éter *di-iso*-propil (1:6, 70mL) y luego se secó por succión en el filtro. El producto húmedo se secó *in vacuo* a 70°C de un día para otro para que el Compuesto D se convirtiera en un sólido blanco (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).

Preparación de Otras Sales del Compuesto A

Se prepararon sales de ácido *para*-toluenosulfónicos, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 1,5-naftalenosulfónico y ácido 2-mesitelenesulfónico del Compuesto A disolviendo el Compuesto A (preparado en forma análoga a las técnicas ya descritas en la Preparación A descrita arriba) en acetato de etilo y agregando una solución del respectivo ácido en metanol, seguido por una preparación y el aislamiento. Se prepararon sales de ácido benzoico, ácido *para*-hidroxibencenosulfónico y ácido 1,5-naftalenodisulfónico en forma similar.

Preparación de las Sales del Compuesto C

Se prepararon sales de ácido metanesulfónico y *para*-toluenosulfónico del Compuesto C disolviendo el Compuesto C (preparado usando técnicas análoga a aquellas ya descritas) en metanol, y agregando, directamente, el ácido correspondiente, seguido de una preparación estándar y el aislamiento.

132
t342

Preparación de las Sales del Compuesto D

Se prepararon sales de ácido metanosulfónico y de ácido hipúrico del Compuesto D disolviendo el Compuesto D (preparado empleando técnicas análogas a aquellas descritas arriba) en metanol y agregando el respectivo ácido (directamente en el caso del ácido metanesulfónico y como una solución en metanol en el caso del ácido hipúrico) seguido de una preparación estándar y aislamiento. También se preparó la sal del ácido metanosulfónico disolviendo el Compuesto D en acetato de etilo y agregando el ácido metanosulfónico como una solución de acetato de etilo, seguido de semillamiento, la preparación estándar y el aislamiento. Se prepararon sales de ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido tereftálico, ácido succínico, ácido O,O'-di-*para*-toluoyl-*D*-tartárico y ácido pamoico de manera similar. Se preparó una sal de ácido hemisuccínico del Compuesto D disolviendo el Compuesto D y el ácido succínico en acetato de etilo y agregando el ácido correspondiente como una solución en metanol, co-evaporación de solventes, adición de más acetato de etilo, cristalización, preparación estándar y aislamiento.

Se preparó el Compuesto D, sal de ácido [(bifenil-4-carbonil)aminoacético] de la siguiente forma:

(a) Ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético metil éster

Diclorometano (50 mL) y luego trietilamina (11.2 mL, 79.6 mmol, 2.0 eq) se agregaron a metil éster clorhidrato de glicina (5.0 g, 39.8 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó y se enfrió a -5°C usando un baño de hielo/metanol. Una suspensión de cloruro de bifenil-4-carbonilo (8.26 g, 39.8 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (25 mL) se agregó durante 22 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas a -5°C, y luego se dejó agitar a temperatura ambiente de un día para otro (16 horas). Se agregó agua (75 mL) y la mezcla se agitó rápidamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (75 mL), luego se evaporaron

hasta secar usando un evaporador rotatorio para producir un sólido blancuzco (6.58 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.82 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)

m.p. 127-128°C

(b) Ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético

Ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético metil éster (6.58 g, 25 mmol, 1.0 eq., de paso (a) más arriba) se agregó al matraz seguido por hidróxido de sodio acuoso (1M, 84 mL, 50 mmol, 2.0 eq). La mezcla se calentó a 50°C usando un baño de aceite durante 5 horas. La solución se agitó luego de un día para otro (16 horas) a temperatura ambiente. Al enfriar, se formó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió aún más a 5°C usando un baño hielo/agua. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (8 mL) muy lentamente a la solución enfriada, garantizando que la temperatura no subiera más arriba de 10°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se filtró. El sólido blanco se secó por aire durante 30 minutos y luego se secó *in vacuo* a 40°C durante 16 horas para producir un sólido blancuzco (5.75 g, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.35-7.5 (m, H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 1H)

mp 217-217.5° C.

(c) Recristalización de ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético

Metanol (100 mL, 20 volúmenes) se agregó a ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético (5.0 g, de paso (b) más arriba). La mezcla se calentó a 62°C usando un baño de aceite mientras se agitaba. La solución naranja pálido resultante se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se enfrió aún más a 5°C usando un baño hielo/agua. La cristalización comenzó a

aproximadamente 30°C. El precipitado se recogió por filtración, se secó por aire durante 15 minutos, luego se secó *in vacuo* a 40°C durante 26 horas para producir cristales incoloros (2.9 g, 58 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 12.58 (s, 1H)

(d) Compuesto D, sal de ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético

Ácido [(bifenil-4-carbonil)amino]acético (1.14 g, véase pasos (b) ó (c) más arriba) y Compuesto D (2 g, preparado en forma análoga a los métodos descritos anteriormente) se disolvieron en *iso*-propanol caliente (40 mL). Al calentar a temperatura ambiente se formó un precipitado cristalino que se filtró, se lavó con *iso*-propanol (2 x 20 mL) y se aspiró en seco en el filtro. El secamiento durante 6 horas *in vacuo* a 40°C produjo la sal como un sólido cristalino, incoloro (2.50 g, 80%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.3-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.88 (2H, d), 3.95-4.05 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 6.65 (1H, t), 7.14 (2H, d), 7.35-7.55 (3H, m), 7.7-7.85 (6H, m), 7.96 (2H, d), 8.75 (1H, t) mp 143-143.5°C.

Se preparó el Compuesto D, sal de ácido (3,4-diclorobenzoilamino)acético de la siguiente manera:

(a) Ácido (3,4-diclorobenzoilamino)acético metil éster

Diclorometano (150 mL) y luego trietilamina (33.0 mL, 234 mmol, 2.0 .eq.) se agregaron a metil éster clorhidrato de glicina (14.7 g, 117 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se agitó y se enfrió a 2°C usando un baño hielo/agua. Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (24.55 g, 117 mmol, 1.0 eq.) en diclorometano (75 mL) se agregó durante 7 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a 2°C, luego se dejó agitar a temperatura ambiente de un día para otro (16 horas). Se agregó agua (225 mL) y la mezcla se agitó

rápidamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (225 mL), luego se evaporaron hasta secar usando un evaporador rotatorio para producir un sólido blancuzco. El sólido aislado (26.18 g, 85%) se agregó a diclorometano (300 mL, 10 volúmenes) con 1M solución de hidróxido de sodio (300 mL, 10 volúmenes). La capa orgánica inferior se concentró hasta secar *in vacuo* (25.91 g, 84 %).

m.p. 133.2-134.3°C

^1H (300 MHz, CDCl_3) 3.66 (1H, s, CHs), 4.03 (2H, d, $J=6$, CH_2), 7.78-7.87 (2H, m, CH), 8.100 (1H, s, CH), 9.18 (1H, t, $J=5.7$, NH).

(b) Ácido (3,4-diclorobenzoilamino)acético

Ácido (3,3-diclorobenzoilamino)acético metil éster (25.91 g, 100 mmol, 1.0 eq., véase paso (a) más arriba) se agregó al matraz seguido por hidróxido de sodio acuoso (1M, 198 mL, 200 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se calentó a 50°C usando un baño de aceite durante 2 horas. Al enfriar, se formó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió aún más a 5°C usando un baño hielo/agua. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (60 mL) muy lentamente a la solución solución enfriada, garantizando que la temperatura no subiera más arriba de 10°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. El sólido blanco se secó por aire durante 15 minutos y luego se secó *in vacuo* a 40°C durante 16 horas para producir un sólido blancuzco (19.15 g, 78%). m.p. 140.0 - 140.3°C

^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.94 (2H, d, $J=6$, CH_2), 7.77-7.87 (2H, m, CH), 8.10 (1H, s, CH), 9.06 (1H, t, $J=6$), 12.66 (1H, bs, OH)

(c) Compuesto D, sal de ácido (3,4-diclorobenzoilamino)acético

Ácido (3,4-diclorobenzoilamino)acético (0.56 g, véase paso (b) más arriba) y Compuesto D (1.02 g; preparado en forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente) se disolvieron en acetato de etilo caliente (4 mL). Al calentar a temperatura ambiente, se formó un precipitado cristalino que se filtró, se lavó con acetato de etilo (15 mL) y se aspiró en seco en el filtro.

136
M

El secamiento de un día para otro *in vacuo* a 40°C produjo la sal del título como un sólido cristalino, incoloro (0.92 g, 58%).

m.p. 128.5-130.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ 1.34 (9H, s), 2.26 (2H, t), 2.3-2.5 (3H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.01 (2H, d), 4.1-4.2 (1H, m), 6.69 (1H, t), 7.12 (2H, d), 7.7-7.8 (3H, m), 7.84 (1H, dd), 8.09 (1H, dd) 8.92 (1H, t).

Se preparó el Compuesto D, sal de ácido [(naftaleno-2-carbonil)amino]acético de la siguiente manera:

(a) Ácido [(naftaleno-2-carbonil)amino]acético metil éster Diclorometano (66 mL) y luego trietilamina (14.6 mL, 105 mmol, 2.0 eq.) se agregaron a metil éster clorhidrato de glicina (6.61 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.). Apareció un precipitado blanco con la adición de la trietilamina, y la solución se hizo muy espesa. La mezcla se agitó y se enfrió a 2°C usando un baño hielo/agua. Se agregó una solución de cloruro de 2-naftoilo (10.07 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.) en diclorometano (33 mL) durante 15 minutos. La mezcla café pálido se agitó durante 25 horas a 5°C. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se agitó rápidamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron.

La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio (1M, 100 mL) y luego se evaporó hasta secar usando un evaporador rotatorio para producir un sólido blancuzco (12.21 g, 96 %).

m.p. 117.7-118.1°C

^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 3.68 (3H, s, CH_3), 4.08 (2H, d, $J=4.5$, CH_2), 7.59-7.66 (2H, m, CH), 7.935-8.015 (4H, m, CH), 8.491 (1H, s, CH), 9.124 (1H, t, $J=45.6$, NH)

(b) Ácido [(naftaleno-2-carbonil)amino]acético

Ácido [(naftaleno-2-carbonil)amino]acético metil éster (10.03 g, 41 mmol, 1.0 eq., véase paso (a) más arriba) se agregó al matraz seguido por hidróxido

37 (32)

de sodio acuoso (1M, 120 mL, 123 mmol, 3.0 eq.). La mezcla se calentó a 55°C usando un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 5°C usando un baño hielo/agua. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (50 mL) muy lentamente a la solución enfriada, garantizando que la temperatura no subiera más arriba de 10°C. Se formó un precipitado amarillo denso. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. El sólido amarillo se secó por aire durante 15 minutos y luego se secó *in vacuo* a 40°C durante 16 horas (8.73 g, 93 %). Metanol (50 mL, 10 volúmenes) y agua (100 mL, 20 volúmenes) se agregaron a una porción del compuesto del sub-título (5.0 g, 22 mmol). La mezcla se calentó a 70°C usando un baño de aceite mientras se agitaba. La solución se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos, y luego se dejó enfriar aún más a 5°C usando un baño hielo/agua. La cristalización se inició a aproximadamente 30°C. El precipitado se recogió por filtración, se secó por aire durante 15 minutos, luego se secó *in vacuo* a 40°C durante 2 horas (3.2 g, 64 %). El compuesto aislado del sub-título (3.2 g, 0.014 mol, 64 %) se agregó a agua (100 mL, 20 volúmenes) y metanol (50 mL, 10 volúmenes). La mezcla se calentó a 70°C para disolver el sólido. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, la cristalización ocurrió al enfriar. La mezcla se enfrió aún más a 2°C, y luego se filtró usando un embudo de sinterización. El sólido se secó por aire durante 10 minutos, luego se secó en aire *in vacuo* a 40°C durante 16 horas (2.21 g, 44 %). m.p. 167.1 - 167.4°C

¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) 3.98 (2H, d, *J* = 5.6, CH₂), 7.58-7.65 (2H, m, CH), 7.95- 8.05 (4H, m, CH), 8.49 (1H, s, CH), 8.99 (1H, t, *J* = 5.6, NH), 12.63 (1H, bs, OH)

(c) Compuesto D, sal de ácido [(naftaleno-2-carbonil)amino]acético Ácido [(naftaleno-2-carbonil)amino]acético (0.51 g, véase paso (b) más arriba) y Compuesto D (1.01 g; preparado en forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente) se disolvieron en metil *iso*-butil cetona (30 mL) a 100°C. Al calentar a temperatura ambiente se formó un precipitado cristalino que se filtró, se lavó con acetona (25 mL) y se aspiró en seco en el

filtro. El secamiento durante el fin de semana *in vacuo* a 40°C produjo la sal del título como un sólido cristalino, incoloro (1.17 g, 77%). m.p. 138.5 - 140°C

¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 1.34 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.3-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.92 (2H, d), 3.95-4.05 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 6.68 (1H, t), 7.11 (2H, d), 7.5-7.7 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.9-8.1 (4H, m), 8.47 (1H, d), 8.85 (1H, t).

Manufactura de las Tabletas

Se manufacturaron las tabletas por medio de una máquina estándar para fabricar tabletas (Kilian SP300) de conformidad con procedimientos estándar.

Cuando era lo indicado, se mezclaron en seco (por ejemplo en un mortero) combinaciones de polímeros, fármacos, y si se encontraban presentes, otros excipientes o granulados húmedos o secos empleando técnicas estándar. En relación con la granulación de etanol y agua en pequeña escala, el ingrediente activo, el polímero, y si era pertinente, otro excipiente, se mezclaron en seco en un mortero. Se agregó una cantidad adecuada de solvente durante el mezclado. El granulado se secó a 50°C durante 16 horas.

Método de Prueba

Los perfiles de liberación del fármaco/tiempo para las tabletas se determinó utilizando un Método II de la *Farmacopea de los Estados Unidos* (Método de Paleta de la Farmacopea de Europa) un aparato con detector de UV y una velocidad de paleta de 50 rpm (salvo si se especifica lo contrario). Se colocó una canastilla (ver *Int. J. Pharm*, 60 (1990) (151) conteniendo la

139

tableta a 1 cm sobre la paleta. El medio de liberación fue una solución amortiguadora de fosfato (pH=6.8) or HCl (pH=1.0). La temperatura en el baño de liberación fue de 37°C. El volumen del medio de liberación fue de 1000mL, salvo si se especifica lo contrario.

Materiales

Salvo si se especifica lo contrario, se obtuvieron polímeros HPMC de Shin-Etsu (marca registrada METOLOSE™). Los grados específicos y sus USP equivalentes se indican a continuación (solamente una vez, la primera vez que se divulgan).

Ejemplo 1

Se mezcló en seco HPMC (65SH1500; eq. a USP HPMC 2906, 1500 cps) junto con el Compuesto A (una base libre y una sal de bencenosulfonato de la misma) en una proporción por peso de 1:1. Las tabletas (diámetro 10 mm) se fabricaron por medio de la compresión directa usando la Killian SP300. El peso final de la tableta fue de alrededor de 250 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y aparecen en las figuras 1(a) y 1(b).

Ejemplo 2

Se mezclaron individualmente y en seco polímeros (HEC (NATRASOL® 250M Pharm; Aqualon) y PEO (MW 4×10^6 g/mol; POLYOX® Union Carbide) junto con el Compuesto A (una base libre y una sal de bencenosulfonato de la misma) en una proporción por peso de 1:1. Las tabletas (diámetro 10 mm) se fabricaron por medio de la compresión directa usando la Killian SP300. El peso final de la tableta fue de alrededor de 250 mg. Las tabletas HEC se recubrieron con HPMC (viscosidad 6 cps) colocándolas en una solución en agua de HPMC al 10% (eq. a USP HPMC 2910, 6 cps) y luego se secaron a temperatura ambiente. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y aparecen en las figuras 2(a) a 2(d).

11/140

Ejemplo 3

Se mezclaron en seco y conjuntamente, lotes separados de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A (45 mg/tableta), HPMC (65SH400; eq. a USP HPMC 2906, 400 cps; 35 mg/tableta), fosfato de calcio (10 mg/tableta), polivinilpirrolidona (PVPK 90 (BASF); 8 mg/tableta) y PRUV® (fumarato sódico de estearilo; Penwest Pharmaceuticals; 2mg/tableta). Para el primer lote, se fabricaron las tabletas por medio de la compresión directa, usando la Kilian SP300, del material seco y mezclado. Para el segundo lote, la mezcla seca se granuló con etanol y se secó. Para el tercer lote, la mezcla seca se granuló con agua y se secó. Luego se comprimieron los gránulos utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta fue de alrededor de 100 mg en cada caso. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco para los tres lotes (pH 6.8) y aparecen en la figura 3.

Ejemplo 4

Se mezcló en seco el HPMC con diferentes pesos moleculares (65SH50 (eq. a USP HPMC 2906, 50 cps), 65SH400 y 65SH1500) y/o diferentes grados de sustitución (60SH50 (eq. a USP HPMC 2910, 50 cps), 65SH50 y 90SH10 (eq. a USP HPMC 2208, 100 cps) con la sal de bencenosulfonato del Compuesto A en una proporción de pesos de 1:1. Las tabletas (con un diámetro de 10 mm) se fabricaron con la Kilian SP300. El peso de la tableta fue de aproximadamente 250 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco con diferentes grados de sustitución (pH 1.0 (ver figura 4(a) y pH 6.8 (ver figura 4(b))) y para las formulaciones con diferentes pesos moleculares (pH 6.8; ver figura 4(c)).

Ejemplo 5

Se mezcló en seco HPMC (60SH10000; eq. a USP HPMC 2910, 10.000 cps) junto con la sal de bencenosulfonato del Compuesto A con diferentes proporciones por peso (25% sal, 60% sal y 75% sal). Las tabletas se comprimieron directamente usando la Kilian SP300. Los pesos de las tabletas finales fueron de alrededor de 90 mg en cada caso. Se determinaron

los perfiles de liberación del fármaco (velocidad de paleta de 20 rpm; pH 6.8) y aparecen en la figura 5.

Ejemplo 6

Se mezcló en seco y conjuntamente HPMCs con diferentes pesos moleculares (60SH50 y 60SH10000) con proporciones por peso de 1:0, 1:2, 2:1 y 0:1. Estas combinaciones se mezclaron en seco junto con la sal de bencenosulfonito del Compuesto A. La mezcla se granuló utilizando agua (alrededor de 40% de agua para el peso total en seco) y luego se secó. Se fabricaron las tabletas (diámetro 8.5 mm) utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 175 mg. Así, la dosis del fármaco en forma de sal fue de 70 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y aparecen en la figura 6. En este caso, el volumen del medio de liberación fue de 500mL.

Ejemplo 7

Se mezcló en seco HPMC (65SH1500) junto con el Compuesto A (una base libre y una sal de bencenosulfonato de la misma) en una proporción por peso de 1:1. Las tabletas (diámetro 20 mm) se hicieron con la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 1000 mg. La dosis del fármaco (base libre o sal) fue de 500 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y aparecen en la figura 7.

Ejemplo 8

52.5 mg de un grado de HPMC (METHOCEL™ grado L100LV CR, eq. a USP HPMC 2208, 100 cps, Dow), 78.7 g de otro grado de HPMC (METHOCEL™ grado K4M, eq. a USP HPMC 2208, 4000 cps, Dow) y 87.5 mg de la sal de bencenosulfonato del Compuesto A se mezclaron en seco juntos en un mezclador (Braun CombiMax 750) con cuatro cuchillas en los propulsores. En la mezcladora se asperjaron 108.0 mg de agua a través de una boquilla (25mL/minuto). Se secó el granulado usando un lecho de fluidos (Glatt GPCG 1) utilizando una velocidad de lecho de 50 m³/h y una

temperatura de inserción de 60°C. El lecho de fluidos se apagó después de unos 14 minutos. En este momento, la temperatura en el lecho era de 47°C. El granulado seco se pasó por un tamiz (1mm) y se mezcló con 1.93 mg de fumarato sódico de estearilo en un procesador de alimentos (el fumarato sódico de estearilo se pasó previamente por un tamiz de 1mm). Las tabletas se hicieron con el granulado lubricado usando la máquina para hacer tabletas con 6 estaciones (Korsch PH 106-3). La forma de tableta era cóncava y el tamaño fue de 8mm de diámetro y alrededor de 4mm de alto. El peso fue de 184 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 8.

Ejemplo 9

Se mezcló en seco HPMC (65SH50) junto con el Compuesto D (base libre) en una proporción de peso de 1:1. Se fabricaron las tabletas (diámetro 10mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 250 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y se muestran en la figura 9.

Ejemplo 10

Se mezclaron 120 mg de HPMC (65SH50) y 120 mg de HPMC (60SH10000) en seco junto con 10 mg del Compuesto D (base libre). Se fabricaron las tabletas (diámetro 10mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 250 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y se muestran en la figura 10.

Ejemplo 11

Se mezclaron en seco y juntos polímeros HPMC con diferentes pesos moleculares (60SH50 y 60SH10000) en una proporción por peso de 3:1. Esta mezcla resultante de polímero se secó y mezcló junto con el Compuesto D (base libre) al igual que con las siguientes sales del

143
✓
4
1

Compuesto D: el hemisuccinato, el metanesulfonato, el acetato-(3,4-diclorobenzoilamino) y el (+)-O,O'-*di-para*-toluoil-*D*-tartrato (preparado como se describe más arriba). Las tabletas (diámetro 8 mm) para cada combinación individual se fabricaron por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 125 mg. La dosis del fármaco fue 10 mg (con respecto a la base libre). Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y se muestran en la figura 11.

Ejemplo 12

HPMC (60SH10000) se mezcló en seco con el Compuesto D, en la forma de su base libre al igual que las siguientes sales del Compuesto D: el hemisuccinato, el metanesulfonato y el (+)-O,O'-*di-para*-toluoil-*D*-tartrato, en una proporción por peso de 60:40 (polímero:fármaco). Se manufacturaron las tabletas (diámetro 8 mm) para cada una de las combinaciones por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. Los pesos de las tabletas variaron entre 125 mg y 178.8 mg dependiendo de los diferentes pesos moleculares de la base y de las sales. La dosis del fármaco fue de 50 mg (con respecto a la base libre). Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 12.

Ejemplo 13

Se mezcló HPMC (60SH10000) en seco con el Compuesto D (base libre) en las siguientes proporciones por peso: 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60 y 30:70. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 8 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 125 mg. La dosis del fármaco varió entre 12.5 mg y 87.5 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 13.

Ejemplo 14

Se mezcló HPMC (60SH10000) en seco con el Compuesto D (base libre) en las siguientes proporciones por peso: 96:4, 70:30, 60:40 y 50:50. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 12 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. Los pesos de la tableta final fueron de alrededor de 625 mg. La dosis del fármaco varió entre 25 mg y 187.5 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 14.

Ejemplo 15

Se mezcló HPMC (60SH10000) en seco con el Compuesto D (base libre) en las proporciones por peso de: 37.5:62.5, 53.3:46.7, 60:40, 61.8:38.2, 66.7:33.3, 69.7:30.3, 78.3:21.7, 80:20 y 83.3:16.7. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 8 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. Los pesos de la tableta final variaron entre alrededor de 80 mg y 300 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 15.

Ejemplo 16

Se mezcló goma de xantano (XANTURAL® 180;CPKelco) en seco con el Compuesto D (base libre) en las proporciones por peso de: 90:10, 80:20, 70:30 y 60:40. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 8 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de alrededor de 125 mg. La dosis del Compuesto D (base libre) varió entre 12.5 mg y 50 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 16.

Ejemplo 17

Se mezcló goma de xantano (KELTROL® RD;CPKelco) en seco con el Compuesto D (base libre). Se manufacturaron las tabletas (diámetro 12 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El

peso de la tableta final fue de 625 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 17.

Ejemplo 18

Se mezcló goma de xantano (XANTURAL® 180;CPKelco) en seco con el Compuesto D (base libre) en las proporciones de: 40:60, 33.3:66.7, 25:75 y 20:80. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 8 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final varió entre alrededor de 125 mg y 150 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 6.8) y se muestran en la figura 18.

Ejemplo 19

Se mezcló en seco HPMC (60SH10000) con la sal de ácido metanesulfónico del Compuesto D en proporciones por peso de: 30.4:121.6, 45.6:106.4 y 60.8:91.2. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 8 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de 152 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y se muestran en la figura 19.

Ejemplo 20

Se mezcló en seco HPMC (60SH10000) con la sal de ácido metanesulfónico del Compuesto D en proporciones por peso de: 228:532, 304:456 y 380:380. Se manufacturaron las tabletas (diámetro 12 mm) por medio de la compresión directa utilizando la Kilian SP300. El peso de la tableta final fue de 760 mg. Se determinaron los perfiles de liberación del fármaco (pH 1.0 y 6.8) y se muestran en la figura 20.

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 dobletes (en relación con NMR)
Et	=	etilo
eq.	=	equivalentes
GC	=	cromatografía de gas
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	=	tripleto (en relación con NMR)
TLC	=	cromatografía de capa delgada
UV	=	ultravioleta

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

147
671
1147

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo, 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-ciano-anilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, o *tert*-butil 2-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
2. Una composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo, 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-ciano-anilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, o *tert*-butil 2-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos y un transportador farmacéuticamente aceptable y/u otro medio (según sea lo apropiado), transportador o medio este que produzca una liberación modificada del ingrediente activo.

3. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 2, donde el ingrediente activo se suministra junto con un transportador farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición como se reivindica en cualquiera de las anteriores reivindicaciones, donde se adapta la composición para proveer una liberación retrasada y/o sostenida del ingrediente activo.
5. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 4, donde la liberación es sostenida.
6. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se adapta para una administración oral.
7. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual el ingrediente activo está engastado en una matriz de polímero.
8. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 7 (como dependiente de la Reivindicación 6), que es en forma de un sistema de liberación modificada de una matriz gelificante que comprende un componente hidrofílico gelificante y un ingrediente activo.

149

9. Una composición como se reivindica en cualquiera de las anteriores reivindicaciones, donde el ingrediente activo es 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-15 diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 9, donde el ingrediente activo se suministra en forma de una sal de ácido bencenosulfónico o una sal de ácido toluenosulfónico.

11. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 10, donde el ingrediente activo se provee como 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo, una sal de ácido bencenosulfónico.

12. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones desde la 1 hasta la 8, donde el ingrediente activo es *tert*-butil 2-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 12, donde el ingrediente activo es *tert*-butil 2- {7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7diazabicyclo [3.3.1]non-3-il} etilcarbamato.

SGC-1

14. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 12, donde el ingrediente activo es *tert*-butil 2-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl} etilcarbamato, sal de ácido metanesulfónico.

15. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones entre la 8 y la 14, en la cual el componente hidrofílico gelificante comprende maltodextrina, xantano, escleroglucano, dextrano, almidón, un alginato, pululano, ácido hialurónico, quitina, quitosana, albúmina, gelatina, poli-L-lisina; poli(ácido acrílico) sódico, poli(hidroxi etil metacrilatos), carboxipolimetileno, 'carbomer', polivinilpirrolidona, goma guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma de algarroba, goma de tamarindo, goma 'gellan', goma de tragacanto, agar, pectina, gluten, poli(alcohol de vinilo), alcohol de vinilo etileno; poli(óxido de etileno), hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; o un copolímero o mezcla simple de estos.

16. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 15, donde el componente hidrofílico gelificante comprende xantano, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, escleroglucano, carboxipolimetileno,

151

17. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 16, donde el componente hidrofílico gelificante comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

18. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 17, donde una solución al 2% del componente hidrofílico gelificante en agua tiene una viscosidad entre 3 y 150,000 cps.

19. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 18, donde la viscosidad es entre 10 y 120,000 cps.

20. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 19, donde la viscosidad es entre 30 y 50,000 cps.

21. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 20, donde la viscosidad es entre 50 y 15,000 cps.

22. Una composición como se reivindica en cualquiera de la Reivindicaciones entre la 17 y la 21, donde el componente hidrofílico gelificante comprende una mezcla de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa con diferentes viscosidades.

23. Una composición como se reivindica en cualquiera de la Reivindicaciones entre la 17 y la 22, donde un componente hidrofílico gelificante comprende uno o más polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa cumpliendo los estándares de sustitución de la *Farmacopea de Estados Unidos* tipos 2208, 2906, 1828 y/o 2910.
24. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 16, donde el componente hidrofílico gelificante comprende xantano.
25. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 24, donde una solución al 1% del componente hidrofílico gelificante en agua tiene una viscosidad entre 60 y 2,000 cps.
26. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 25, donde la viscosidad es entre 600 and 1,800 cps.
27. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 26, donde la viscosidad es entre 1,200 and 1,600 cps.
28. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición comprende además un diluyente.

✓
✓ 153
x

29. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición comprende además un lubricante.

30. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 29, donde el lubricante es estearato de magnesio o fumarato sódico de estearilo.

31. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición también comprende un deslizante.

32. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 31, donde el deslizante es una sílica coloidal.

33. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición comprende además un aglutinante.

34. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 33, donde el aglutinante es una celulosa microcristalina.

35. Una composición como se reivindica en cualquiera de la Reivindicaciones entre la 28 y la 34, donde la cantidad total del diluyente,

154
✓
L

lubricante, deslizante y/o aglutinante en la composición es hasta 85% peso/peso.

36. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 35 donde la cantidad total está en un rango entre 0.5 a 45% peso/peso.

37. Una composición como se reivindica en cualquiera de la Reivindicaciones entre la 7 y la 36, donde la cantidad de polímero o de componente hidrofílico gelificante (según lo apropiado) en el sistema está en un rango entre 5 a 99.5% peso/peso.

38. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 37, donde la cantidad está en el rango entre 30 a 70% peso/peso.

39. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 38, donde la cantidad está en el rango entre 35 a 65% peso/peso.

40. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la cantidad del ingrediente activo en la composición está en el rango entre 0.5 a 80% peso/peso.

41. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 40, donde la cantidad está en el rango entre 3 a 70% peso/peso.

155

42. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 41, donde la cantidad está en el rango entre 5 a 65% peso/peso.

43. Un proceso para la preparación de una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones entre la 2 y la 42, que comprende llevar el ingrediente activo a una asociación con el transportador.

44. Un proceso como se reivindica en la Reivindicación 43, donde el proceso de llevar a una asociación comprende una granulación húmeda o seca, una compresión directa o una combinación de estos procesos.

45. Una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones entre la 1 y la 42 para el uso como un medicamento.

46. Una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones entre la 1 y la 42 para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

47. El uso de una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones entre la 1 y la 42 para la manufactura de un medicamento para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

48. El uso como se reivindica en la Reivindicación 47, donde la arritmia es una arritmia auricular o ventricular.

156

49. El uso como se reivindica en la Reivindicación 47, donde la arritmia es una fibrilación auricular.

50. El uso como se reivindica en la Reivindicación 47, donde la arritmia es un aleteo auricular.

51. Un método de profilaxis o tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones entre la 1 y la 42 a un paciente mamífero sufriendo de o susceptible a esa condición.

52. El método como se reivindica en la Reivindicación 51, donde la arritmia es una arritmia auricular o ventricular.

53. El método como se reivindica en la Reivindicación 51, donde la arritmia es una fibrilación auricular.

54. El método como se reivindica en la Reivindicación 51, donde la arritmia es un aleteo auricular.

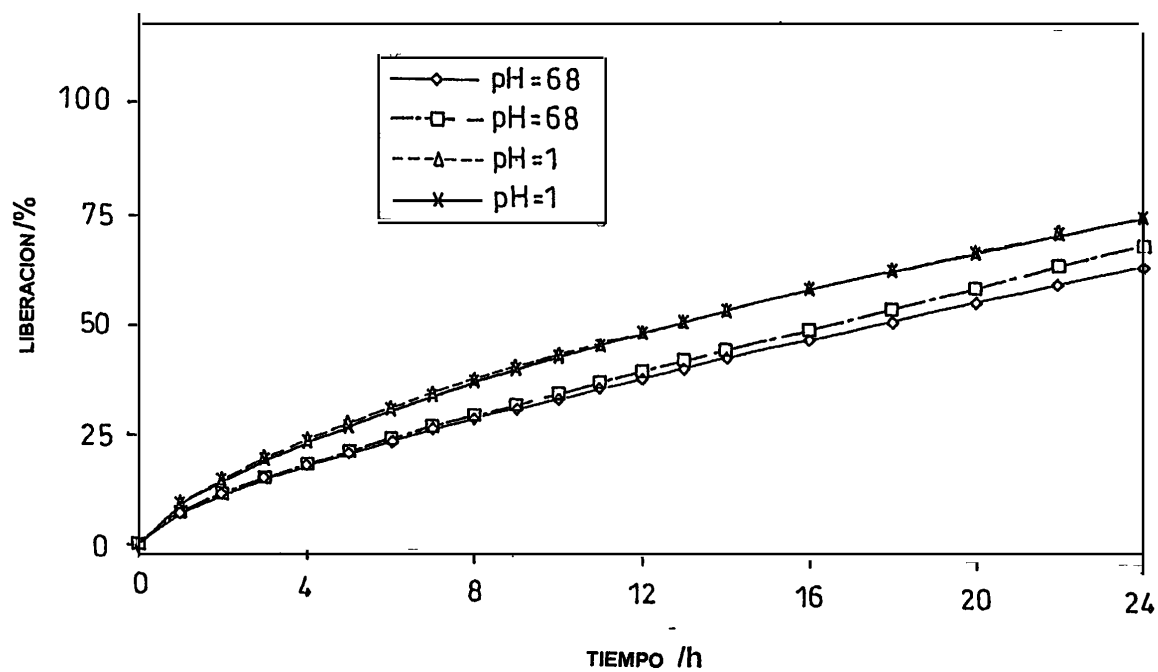


Fig. 1(a)

157

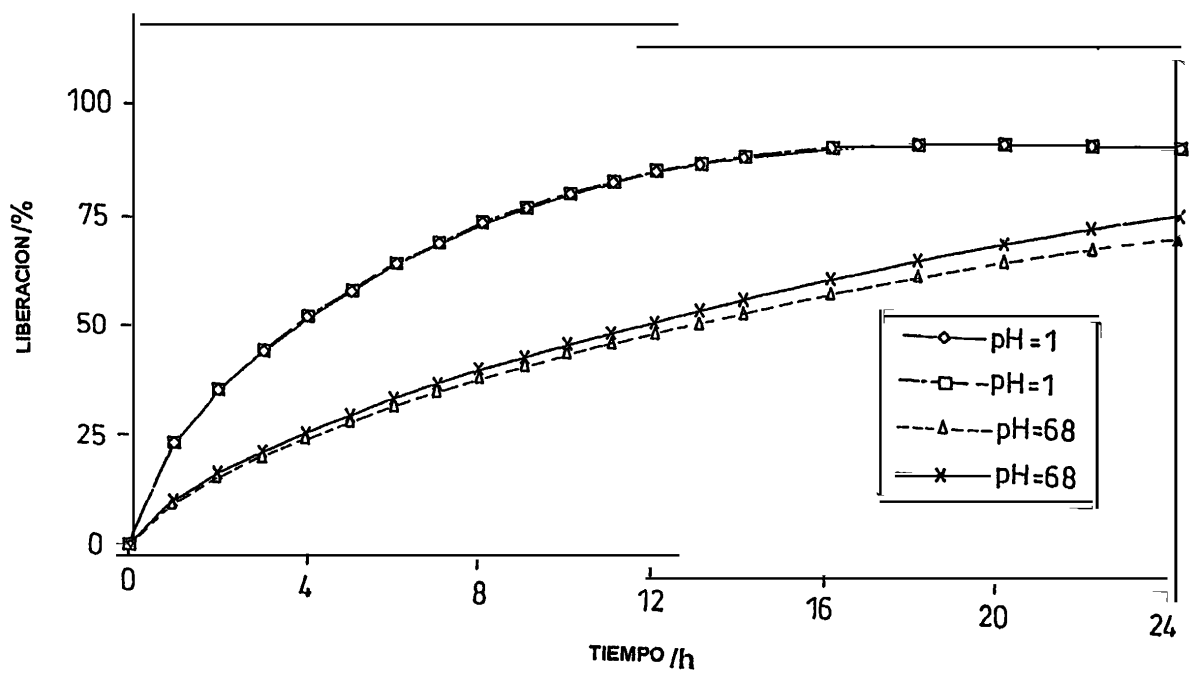


Fig. 1(b)

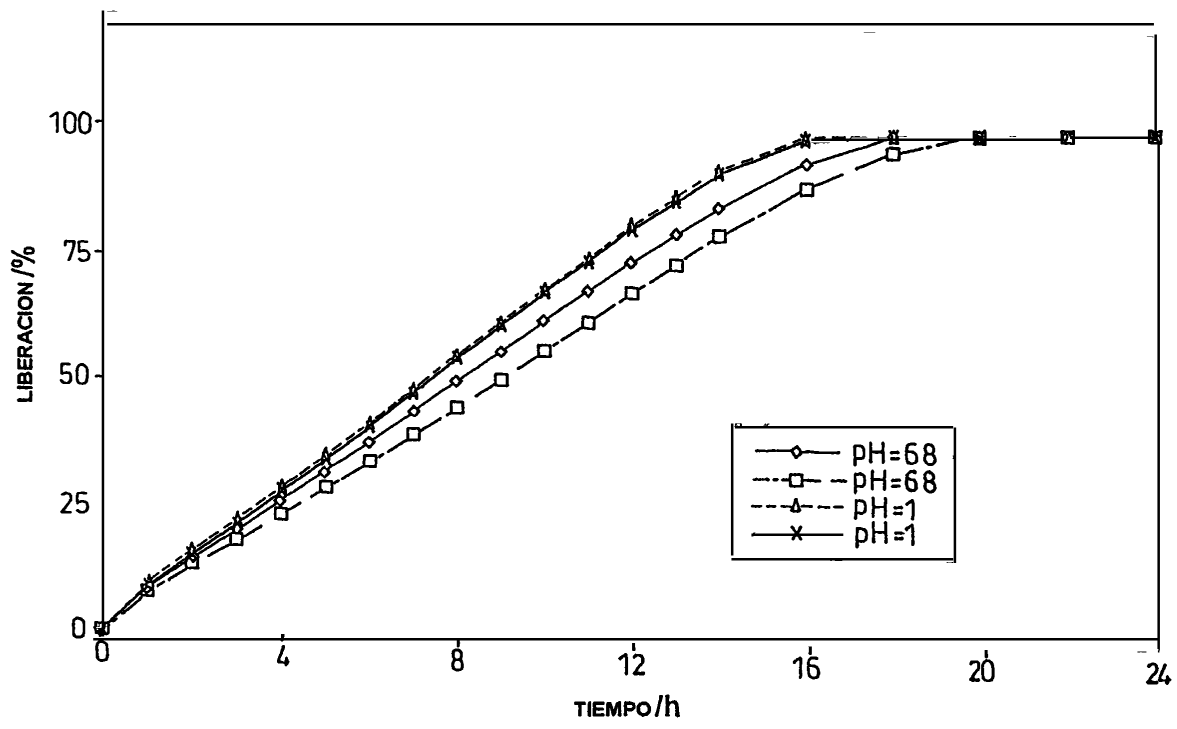


Fig. 2(a)

160

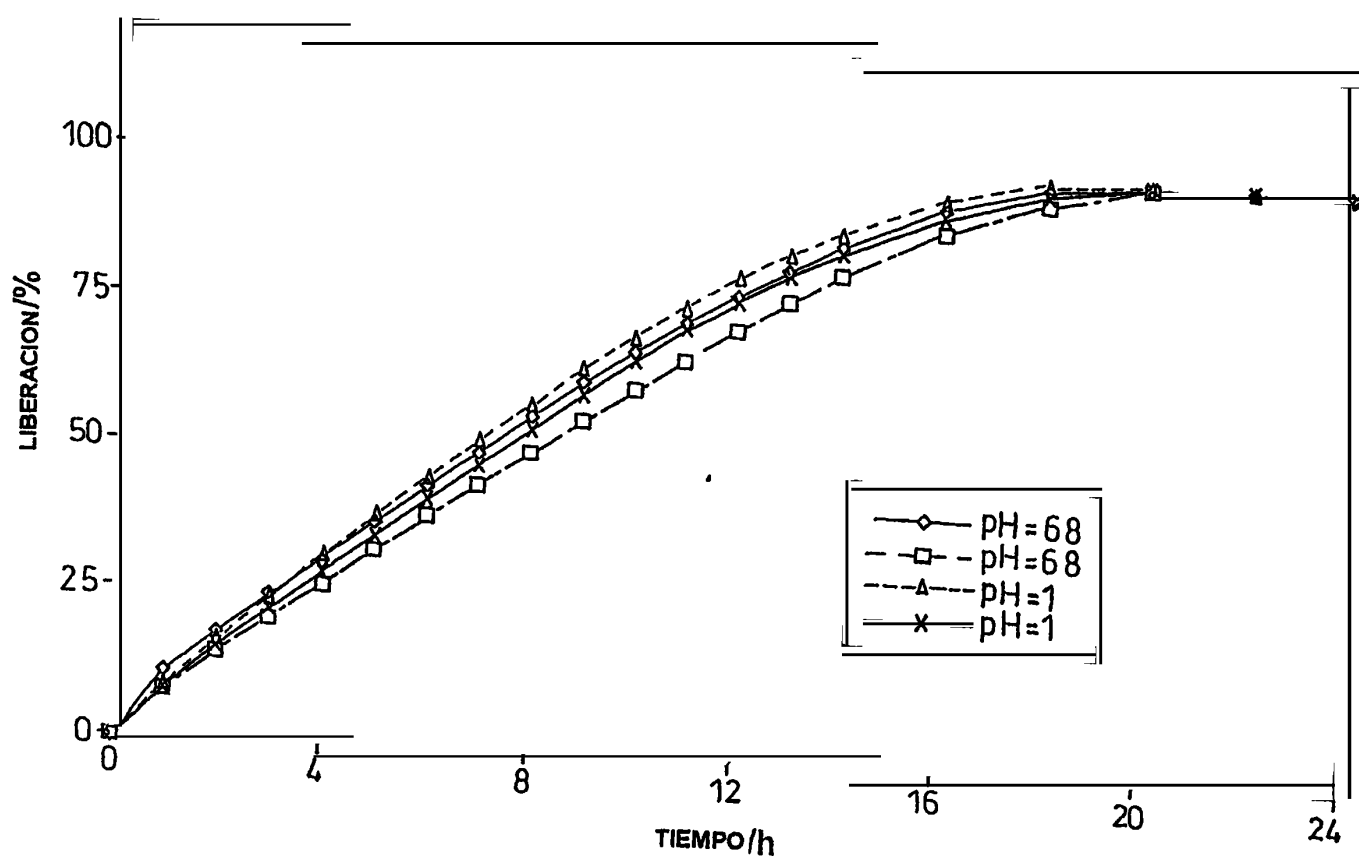


Fig. 2(b)

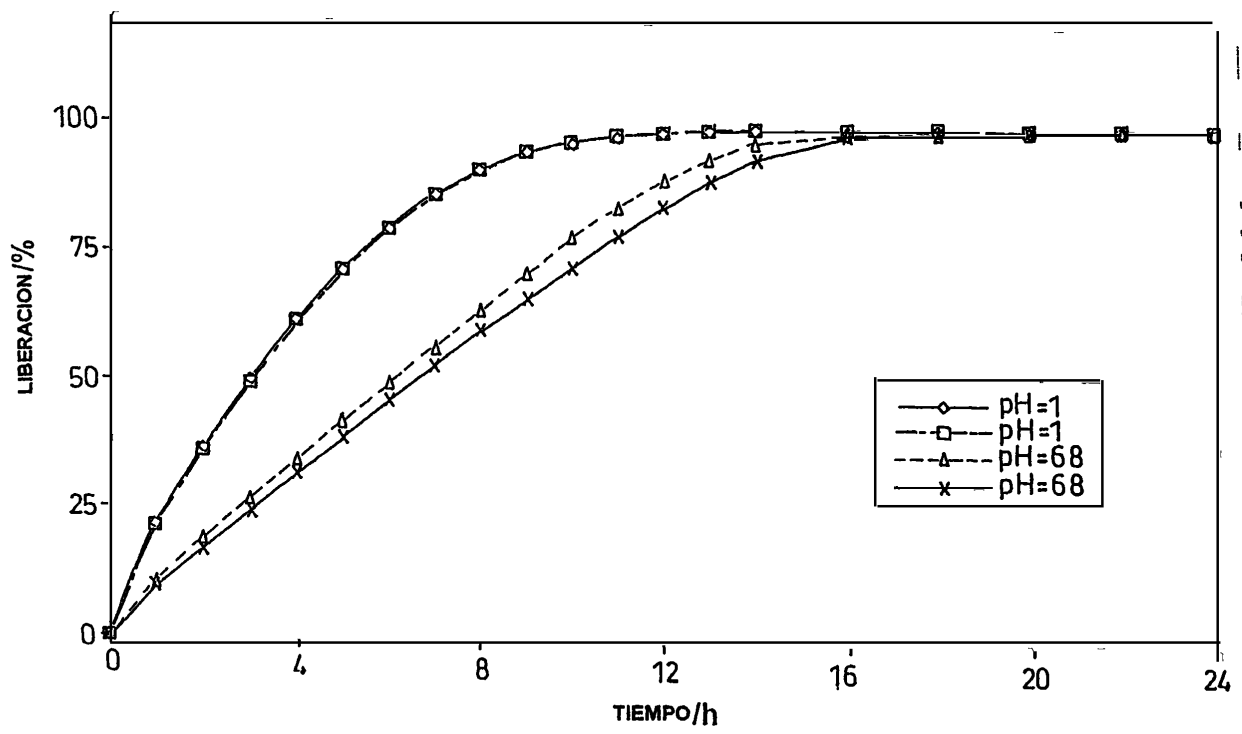


Fig. 2(c)

767

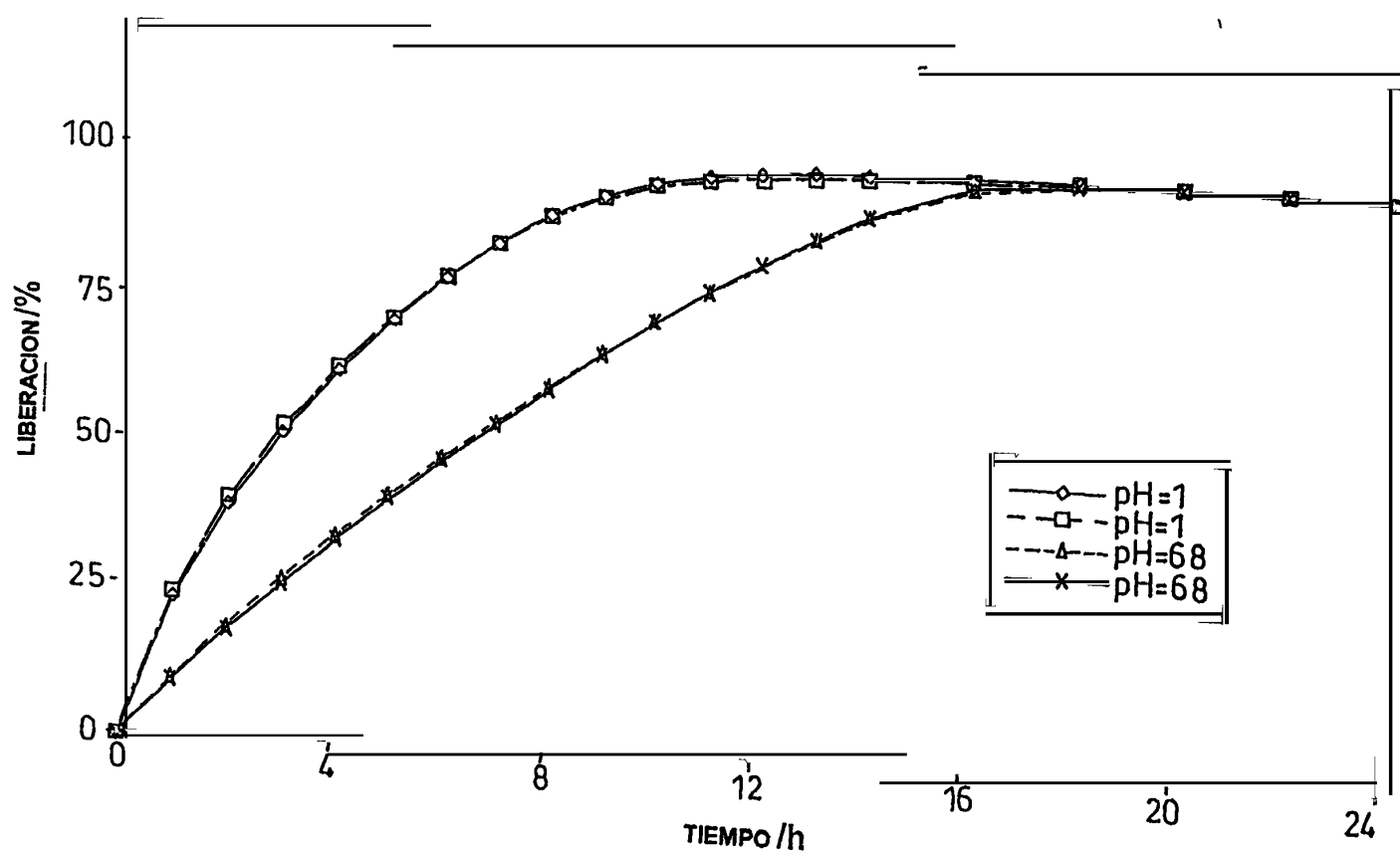


Fig. 2(d)

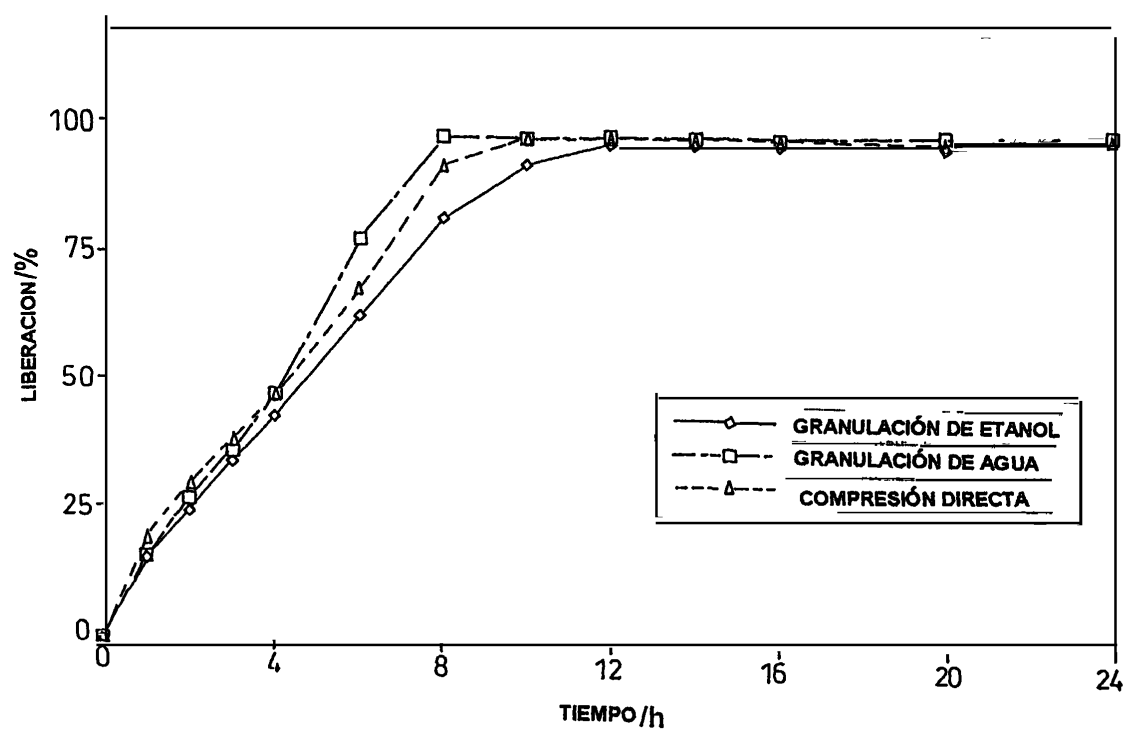


Fig. 3

112

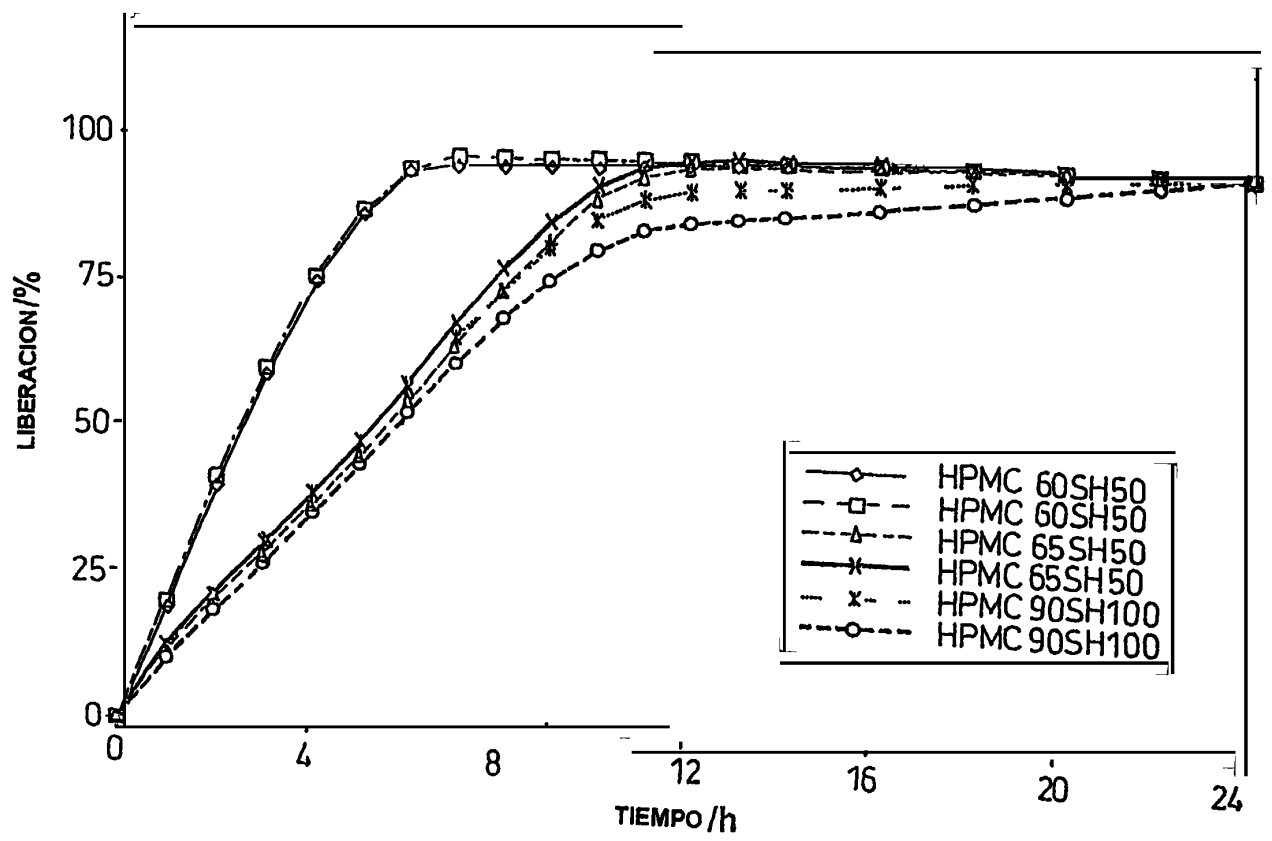


Fig. 4(a)

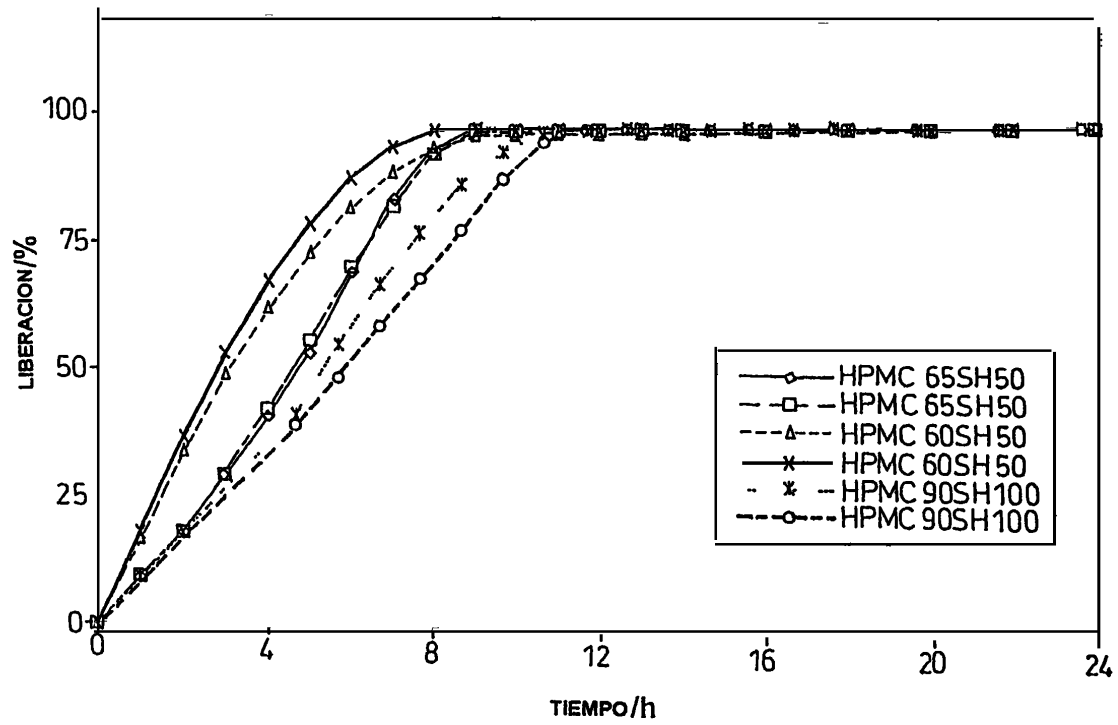


Fig. 4(b)

163

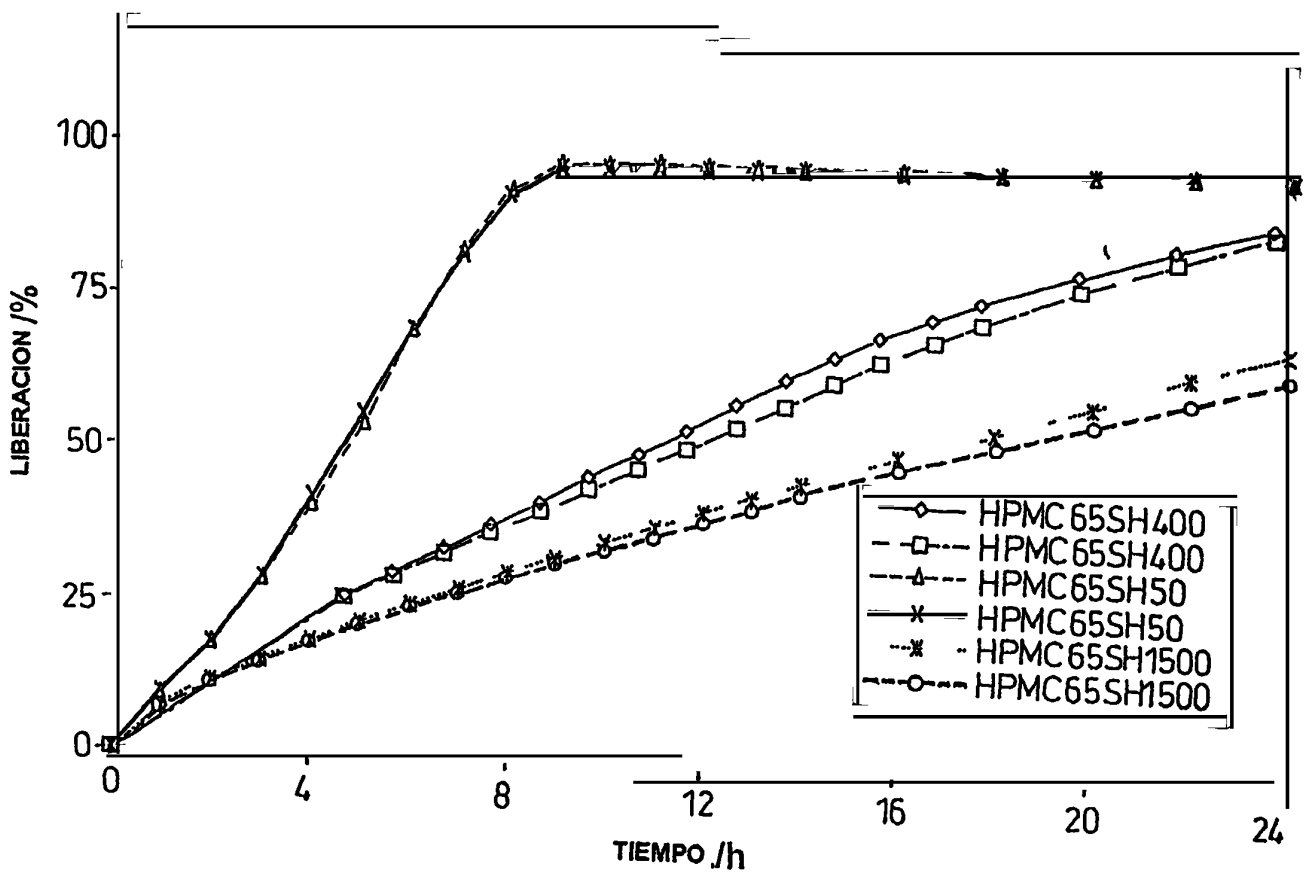


Fig. 4(c)

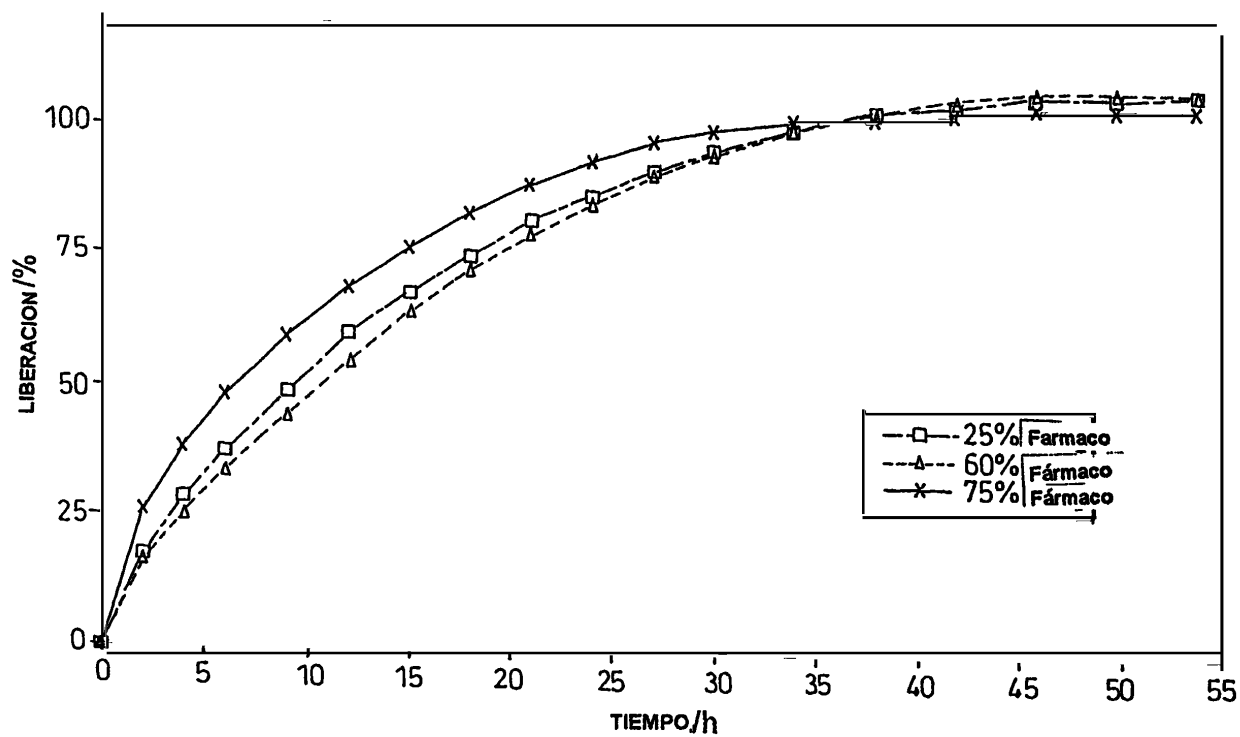


Fig. 5

46x

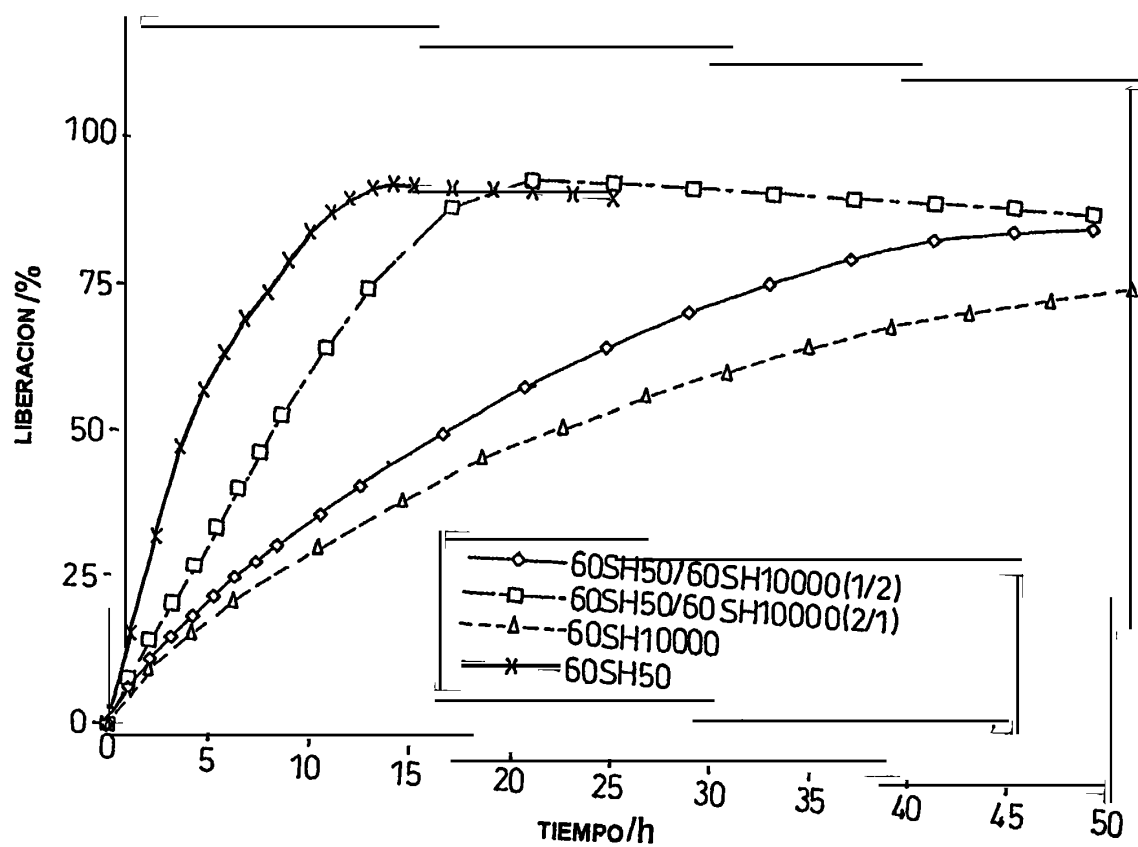


Fig. 6

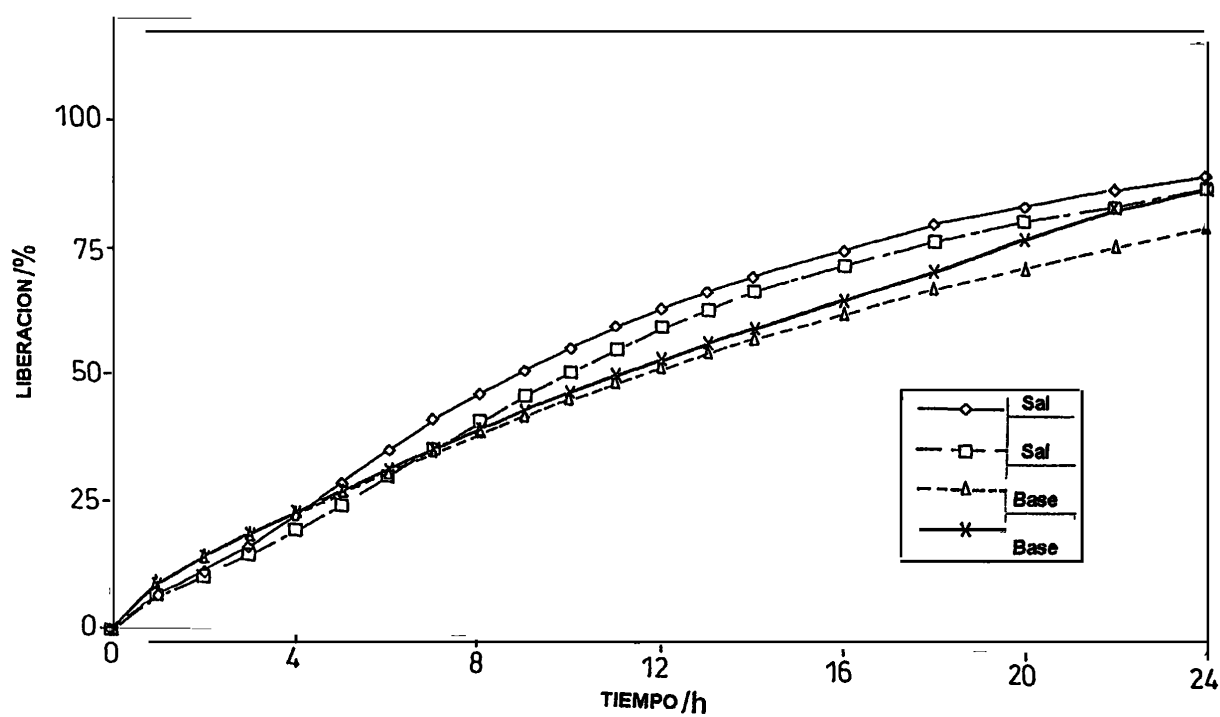


Fig. 7

165

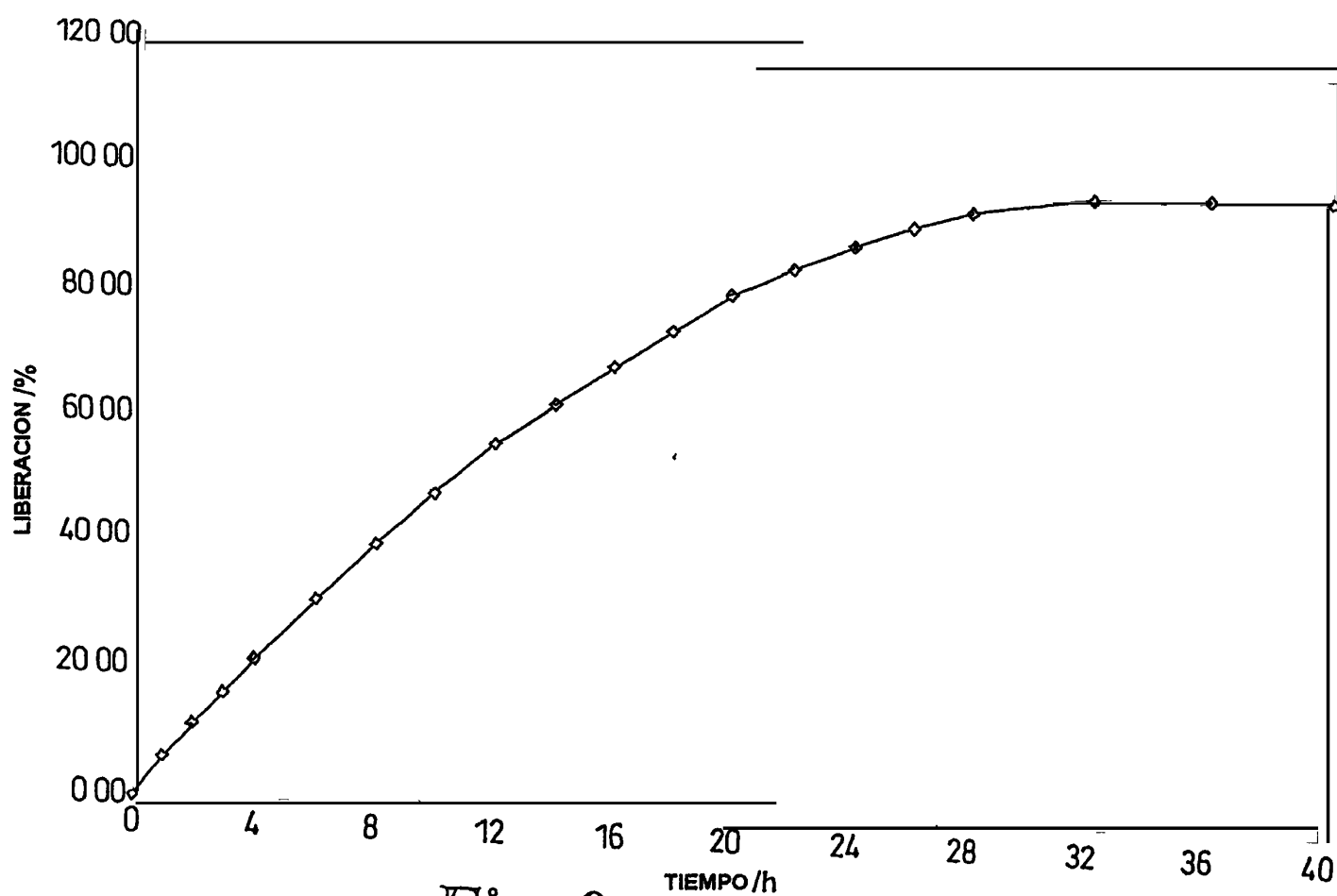


Fig. 8

C

C

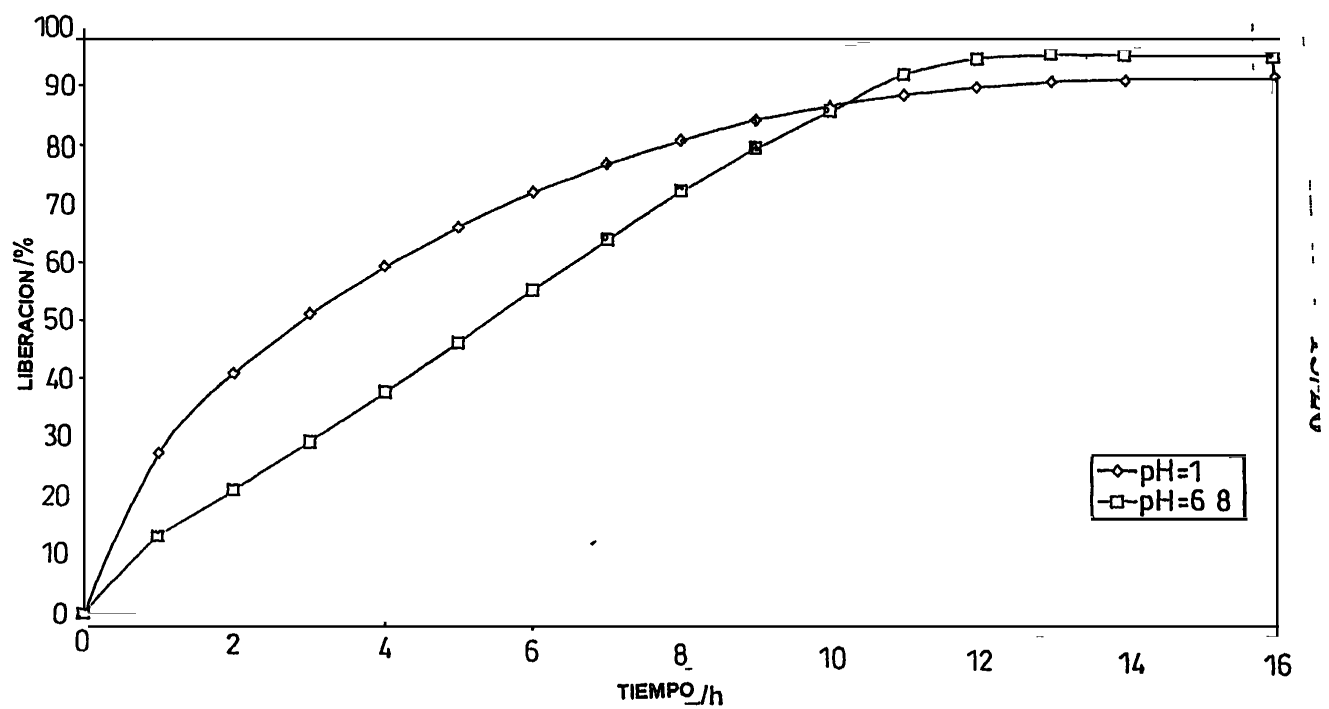


Fig. 9

166

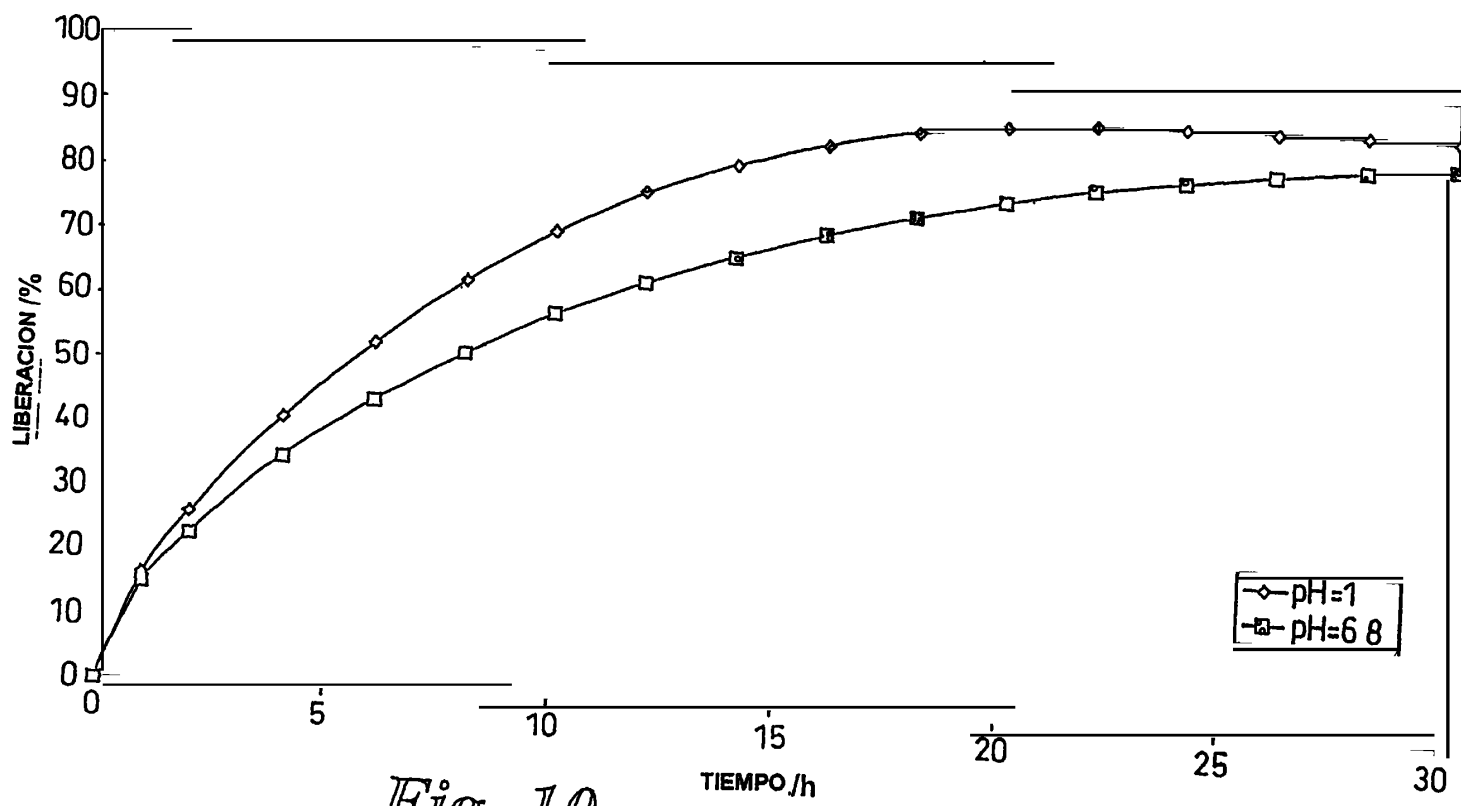
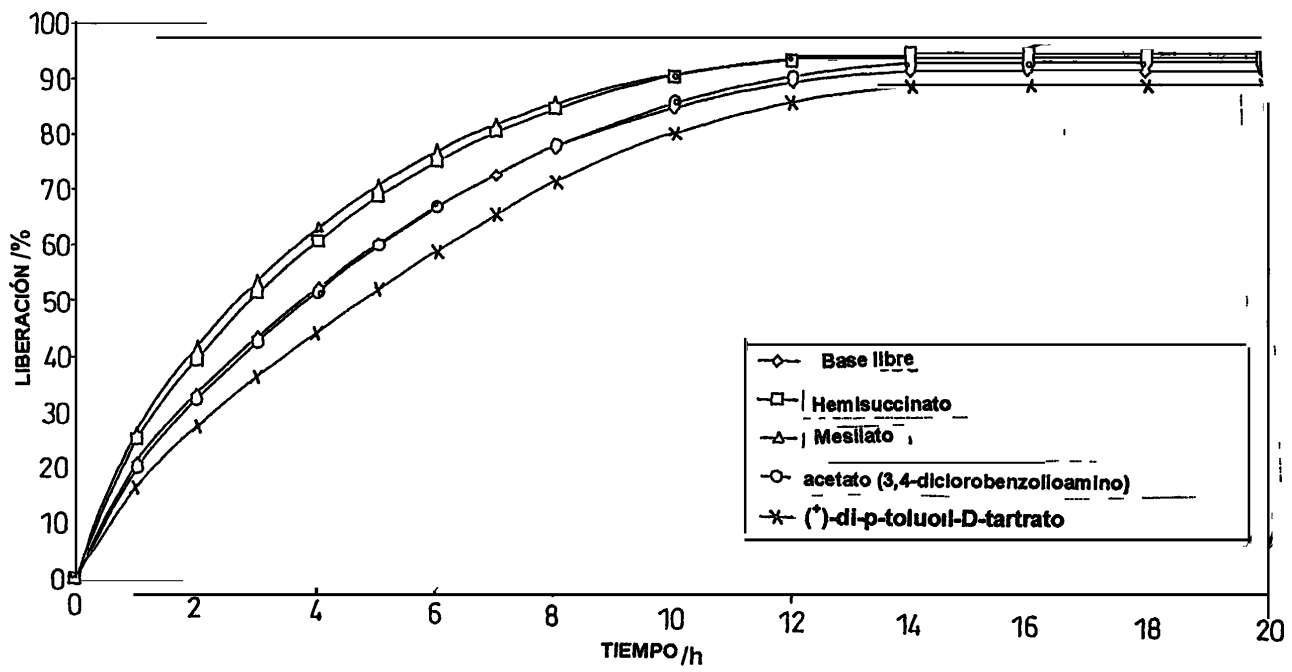


Fig. 10

C

C

*Fig. 11*

H67

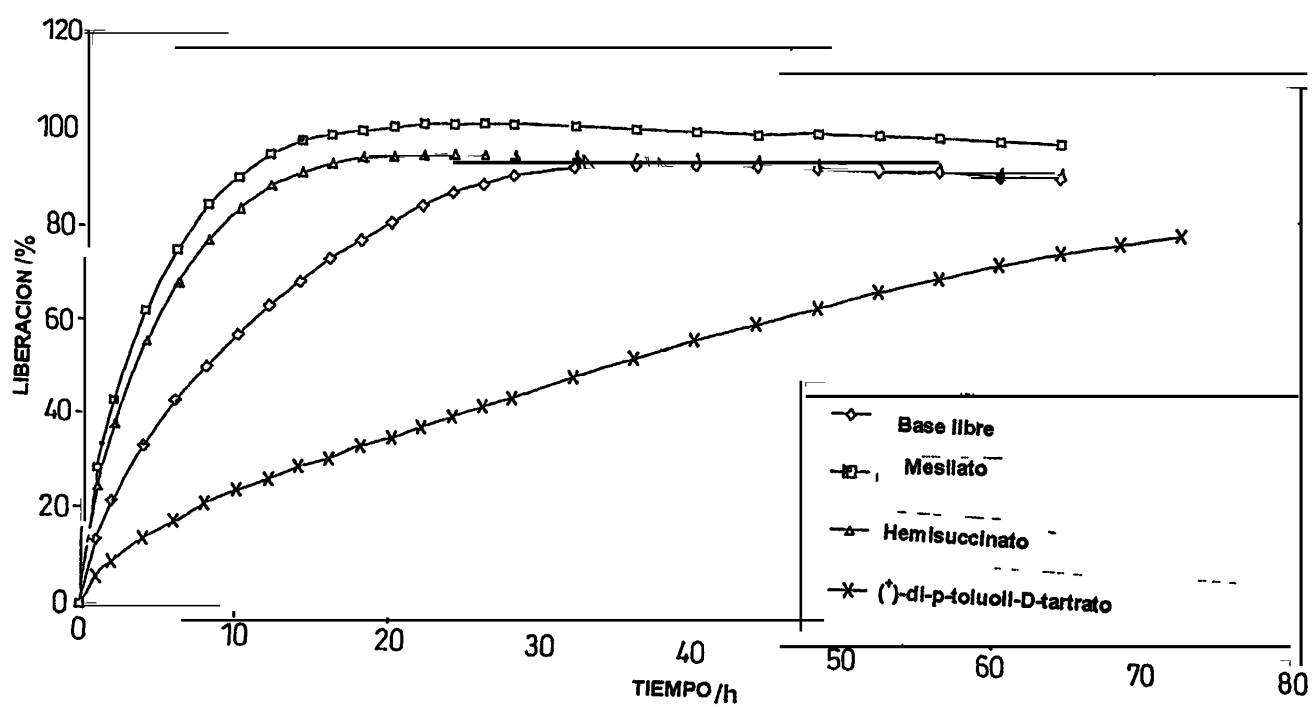


Fig. 12

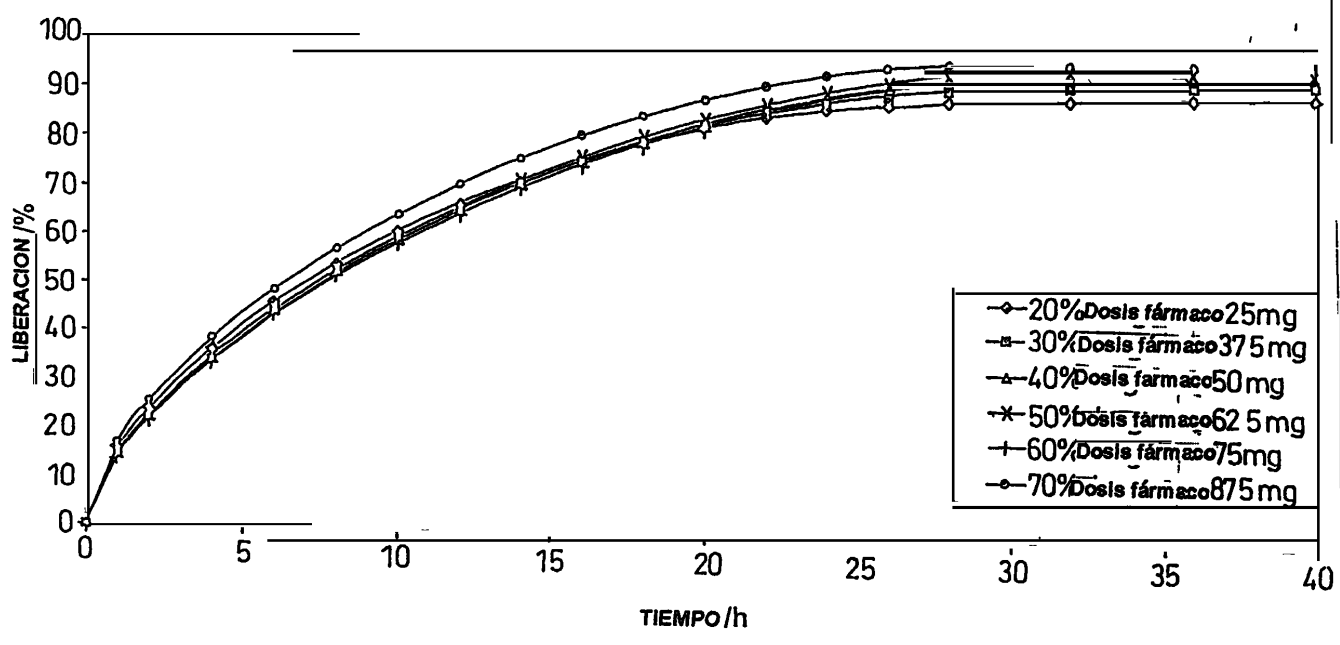


Fig. 13

168

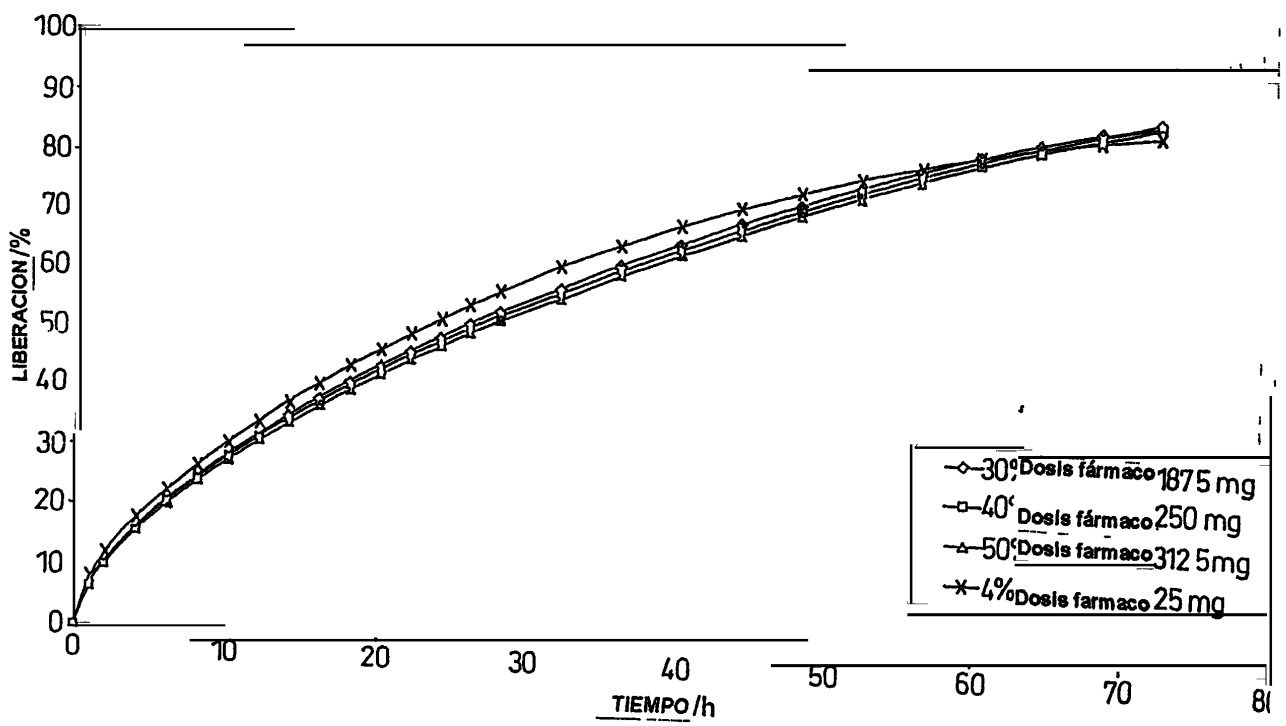


Fig. 14

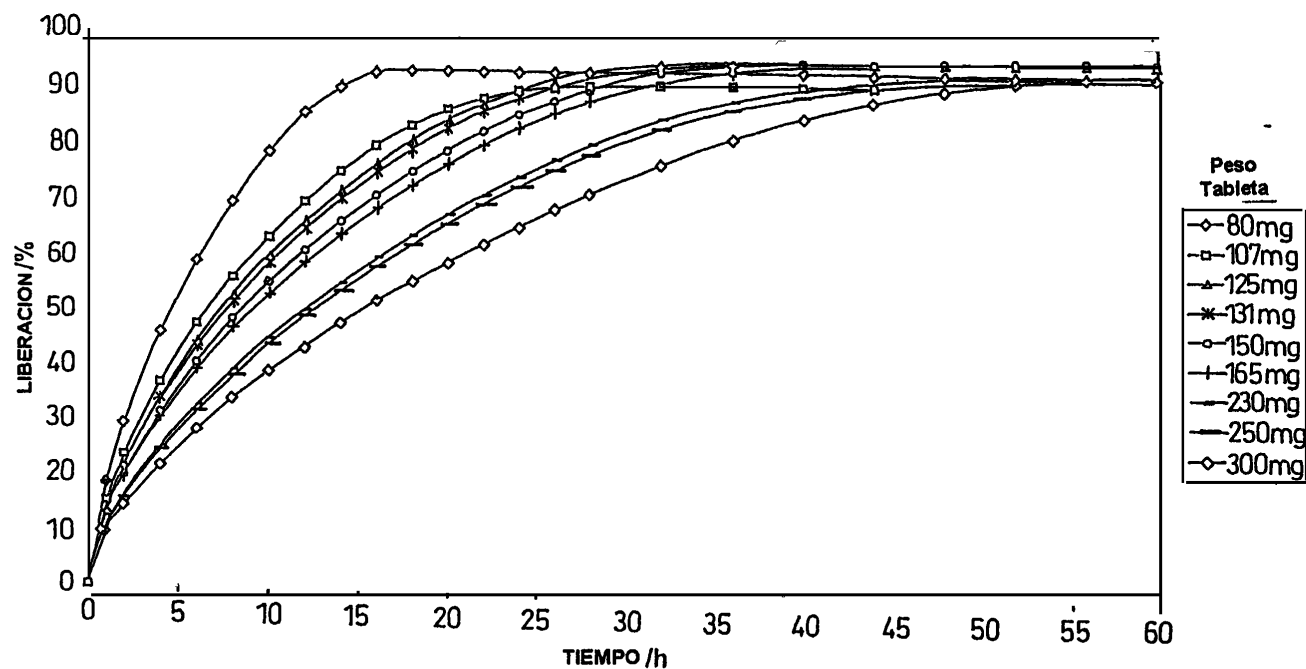


Fig. 15

169

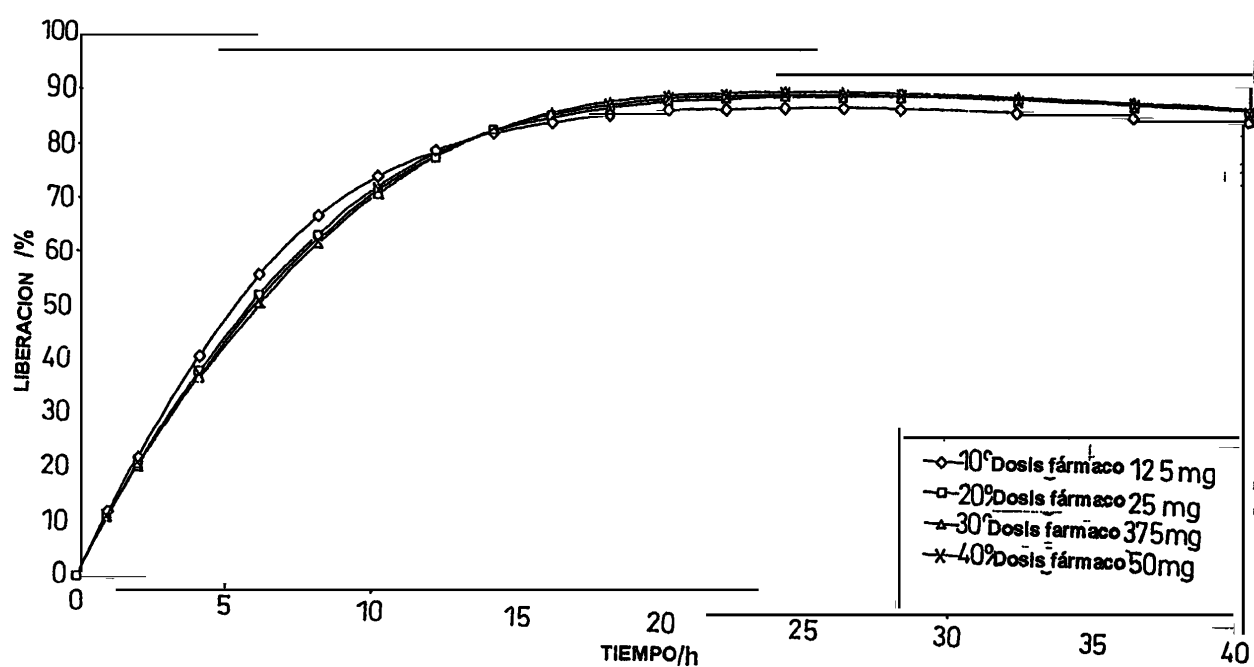


Fig. 16

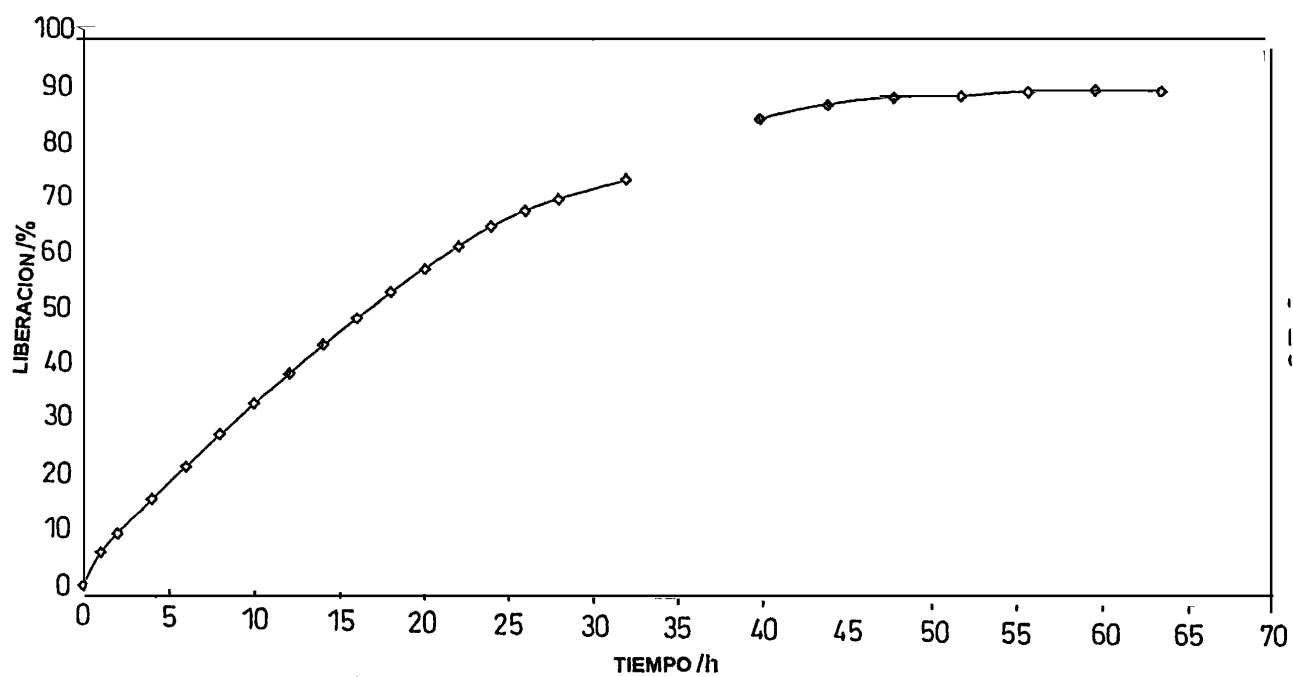


Fig. 17

170

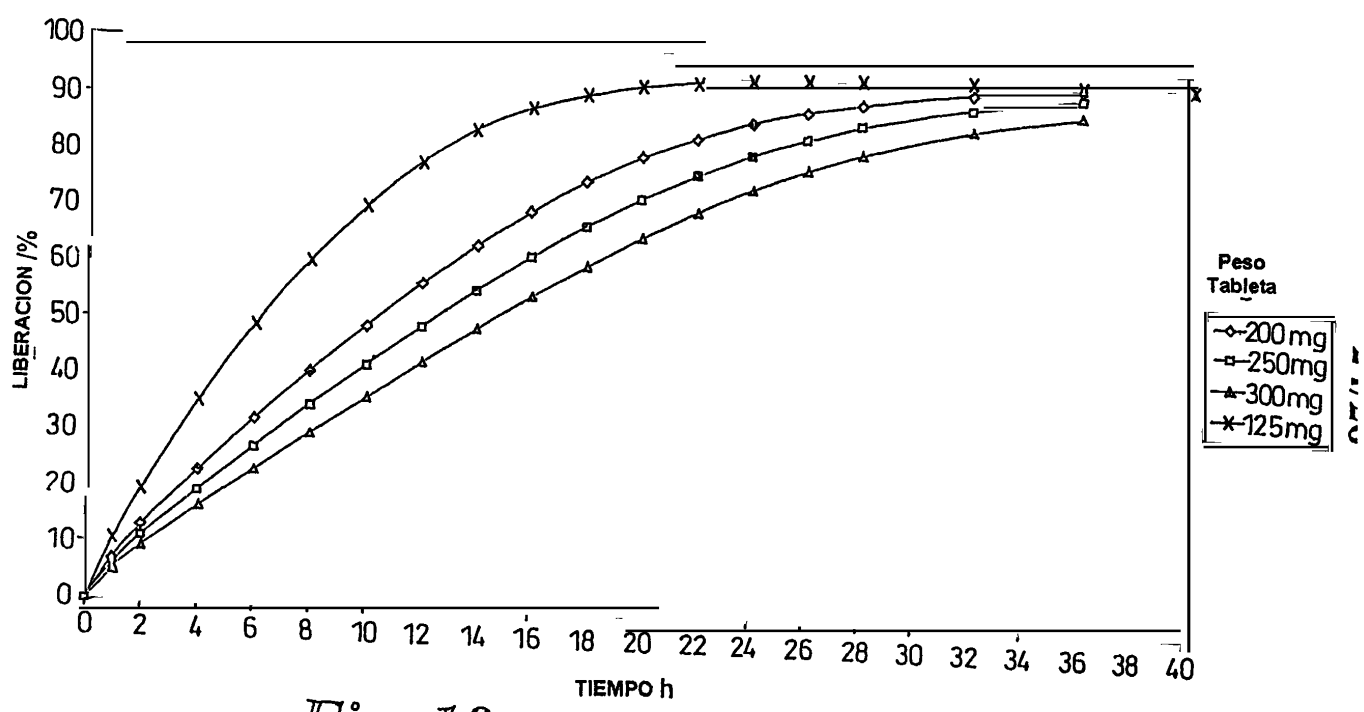


Fig. 18

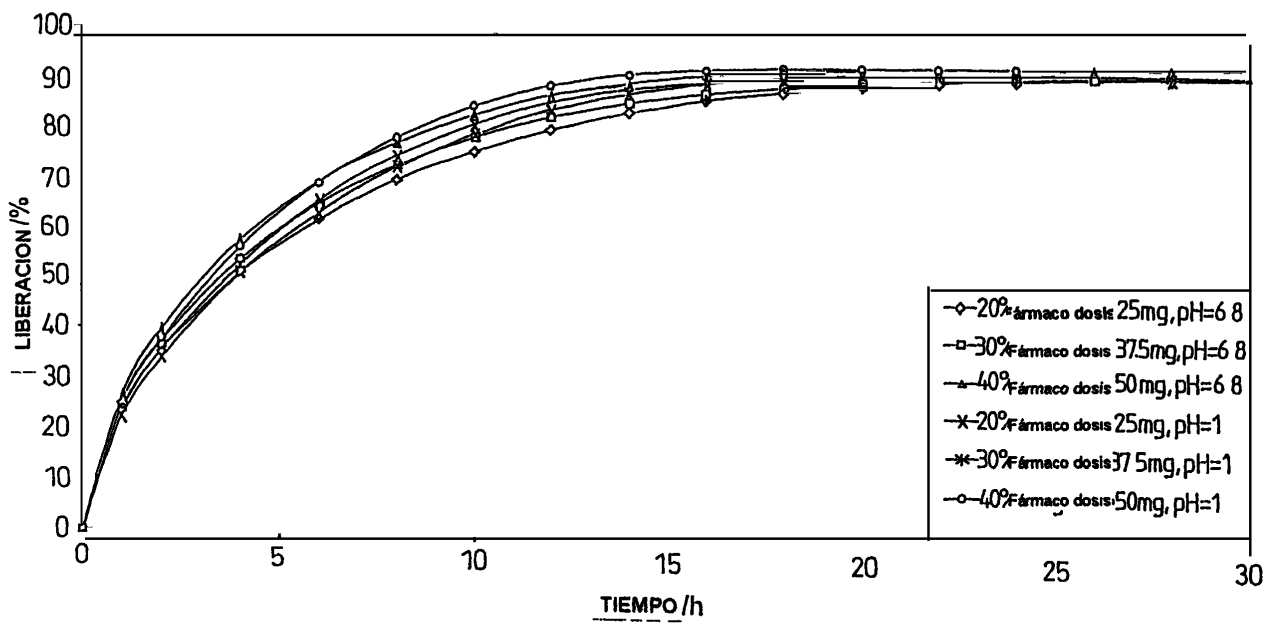


Fig. 19

17/10/9

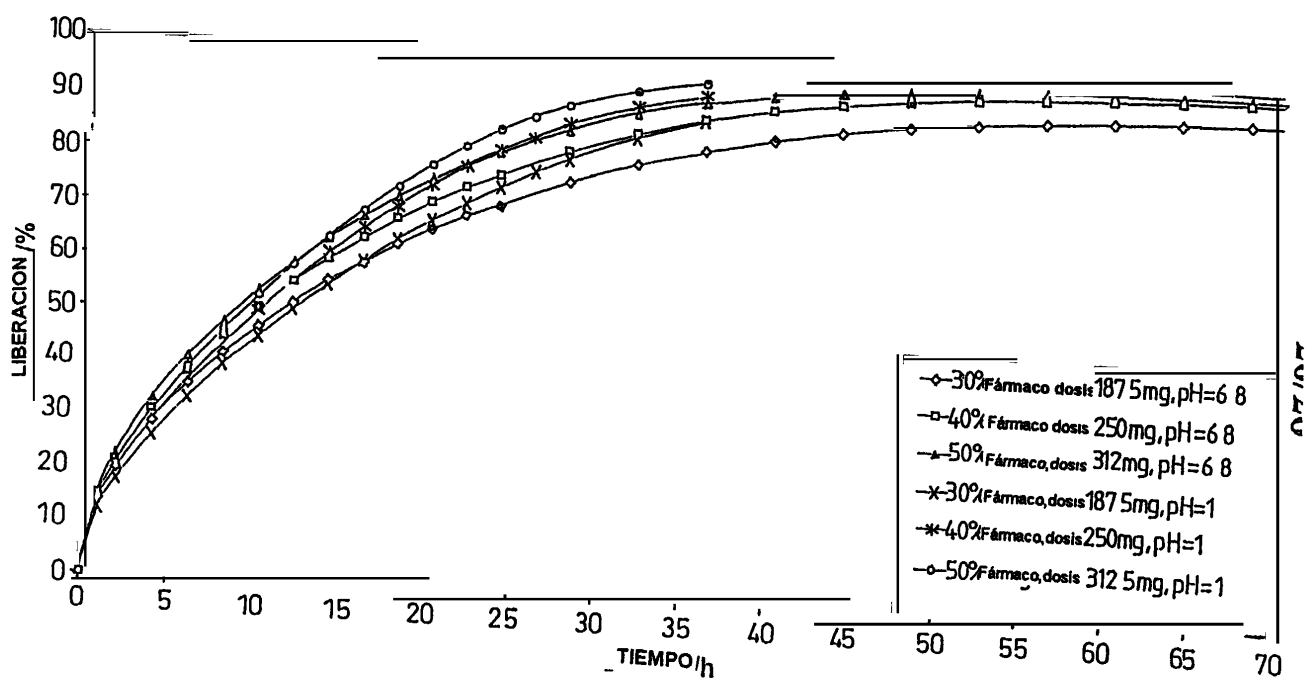


Fig. 20

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100270-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA416)	
International application No. PCT/SE02/00724	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 C07D488/08		
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 27.05.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 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/SE02/00724

171 27

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:

1-82 as published

Claims, No.:

1-54 as published

Drawings, sheets:

1/26-26/26 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.:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

172
International application No. PCT/SE02/00724

☐ 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)):

(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. 51-54.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 51-54 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 1-54

✓
A3

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE02/00724

	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-54
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-50
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

124

point III:

Claims 51-54 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 composition comprising as an active ingredient one of four specific oxabispidine compounds (compounds a to d). Said composition is characterized as 'modified 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 over an extended period of time. In the paragraph bridging pages 1 and 2 of the description it is further said that modified release dosage forms are well known and a list of relevant books and journals is given. In addition thereto a perusal of the preferred modified-release systems as given in Claim 15 reveals that in the present case the inventors not only make use of a well known formulation technique but also of additives like for instance starch or polyvinylpyrrolidone which have been already proposed as auxiliaries in connection with cardiac active bispidines; reference is made to EP 0308843 (D1) page 7, line 5 (polyvinylpyrrolidone) and EP 0665014 (D2) - the equiv. to JP 07252152 - Examples 1 and 2 on page 5 quoting starch (Maisstärke) as one of 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 51-54 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.

175

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 100270-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/418)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE02/00724	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 12/04/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 12/04/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D498/08		
Solicitante ASTRAZENECA AB y colaboradores		

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, inclusive esta portada ☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas ante esta Oficina (véase Regla 70.18 y Sección 807 de las instrucciones administrativas bajo el PCT). Estos anexos comprenden un 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 ☐ Falta de unidad de la invención V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación 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 27.05.2003
---	---

Nombre y dirección postal de la Oficina Internacional de Examen Preliminar Oficina Europea de Patentes  D-80289 Munich Tel.: +49 89 2369-0 Tlx: 523850 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Empleado Autorizado Friebel, F Teléfono : +49 89 2369 8552 
---	---

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00724

AG

I. Bases del Informe

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

Descripción, páginas:

1-82 como fueron publicadas

Reivindicaciones, No.:

1-54 como fueron publicadas

Dibujos, hojas:

1/26-26/26 como fueron publicadas

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de esta 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 _____, que es:

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
 - ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
 - ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).
3. En lo que concierne a cualquier 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 esta Oficina, por escrito.
 - ☐ remitido posteriormente a esta 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 tal como se radicó.
 - ☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

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

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención (regla 70.2 (c))**

(Se debe citar cualquier hoja intercambiable conteniendo la citada modificación bajo el punto I y se debe anexar a este Informe.)

6. Observaciones adicionales, de ser necesario:

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00724

III. No se establece un dictamen en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

1. Los asuntos de si la invención reivindicada parece tener características de novedad, de actividad inventiva (que no sean obvias) o que tengan una posibilidad de una aplicación industrial no han sido examinadas en relación con:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 51-54

porque

☒ la citada aplicación internacional o las citadas reivindicaciones Nos. 51-54 se relacionan con el siguiente tema-asunto que no requiere un examen internacional preliminar (*especificar*):

Véase hoja separada

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*a continuación indique cada uno de los elementos*) q las citadas reivindicaciones Nos. ____ carecen de claridad y por lo tanto no se pudo emitir un dictamen significativo (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las citadas reivindicaciones Nos. ____ están soportadas en forma inadecuada por la descripción de manera que no se pudo emitir un dictamen significativo.

☐ no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos. ____

2. No se puede efectuar un examen internacional preliminar significativo a causa la omisión del listado de la secuencia de nucleótidos y/o amino ácidos para cumplir con el estándar dispuesto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ no se ha suministrado el formato escrito o no cumple con el estándar

☐ no se ha suministrado el formato de lectura por computador o no cumple con el estándar

V. Comprobación Justificada bajo el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; enumeraciones y explicaciones sustentando esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 1-54
	No	Reivindicaciones
Actividad Inventiva (AI)	Si	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1-54
Posibilidad de Aplicación Industrial	Si	Reivindicaciones 1-50
	No	Reivindicaciones

2. Enumeraciones y Explicaciones

Véase hoja separada

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00724

Punto III:

Esta Oficina considera que las reivindicaciones 51-54 se relacionan con un tema-asunto cobijado bajo las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Por lo tanto no se emitirá ningún dictamen con respecto a la aplicabilidad industrial del tema-asunto tratado en estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Punto V:

Lo que se reivindica es un compuesto farmacéutico comprendiendo uno de los cuatro compuestos oxabispidina específicos como un ingrediente activo (compuestos a a d). La referida composición se caracteriza como una composición farmacéutica de 'liberación moderada'. En la página 1 de la descripción, este término se especifica aún más expresando que las citadas formas muestran una liberación del principio activo durante un periodo de tiempo extendido. En el párrafo que une la página 1 y la página 2 de la descripción, se afirma además que las formas de dosis de liberación moderada son bien conocidas y se incluye una respectiva lista de libros y diarios conocidos. Además se incluye una lectura sobre los sistemas preferidos para la liberación modificada como se describe en la Reivindicación 15 que revela que en el presente caso los inventores no solamente hacen uso de una técnica de formulación muy conocida sino también de aditivos como el almidón o la polivinilpirrolidona que ya fueron propuestos como auxiliares en conexión con bispidinas cardiales activas; se hace referencia a EP 0308843 (D1) página 7, línea 5 (polivinilpirrolidona) y EP 0885014 (D2), el equivalente de JP 07252152 Ejemplos 1 y 2 de la página 5 citando el almidón (Maisstärke) como uno de los principales constituyentes.

Las composiciones farmacéuticas de liberación modificada reivindicadas en el caso son novedosas por las oxabispidinas específicas (Art. 33(2) PCT), sin embargo no cumplen con el requisito de actividad inventiva del Art. 33(3) PCT.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 51-54 sobre el asunto de si son aplicables industrialmente, no existe un dictamen unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo el EPO no reconoce el tema-asunto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en un tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero, sin embargo puede permitir reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de un referido compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/00724

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,DK,FI,NO classes as above

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 0061569 A1 (ASTRAZENECA AB), 19 October 2000 (19.10.00), page 9, RN 301672-20-8 --	1-50
E,X	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26.04.01), claims 1-75 --	1-50
A	Patent Abstracts of Japan, abstract of JP 7-252152 A (KALI CHEM PHARMA GMBH), 3 October 1995 (03.10.95) --	1-50
A	WO 9107405 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF OKLAHOMA STATE UNIVERSITY), 30 May 1991 (30.05.91), claims 1-37 --	1-50

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

* Special categories of cited documents	* 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	* 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
"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)	* & document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search

9 July 2002

Date of mailing of the international search report

10-07-2002;

 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

International application No.

PCT/SE 02/00724

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 —	1-50
A	WO 9931100 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 24 June 1999 (24.06.99), claims 1-29 — -----	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00724

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.: 51-54
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
Information on patent family members

10/06/02

International application No.
PCT/SE 02/00724

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	0061569	A1	19/10/00	AU	3994780 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

18/3/21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00724

Claims 51-54 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.

4/182

PCT REQUEST

100270-1 WQ

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:15:19 AM

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	100270-1 WO
I	Title of Invention	NEW MODIFIED RELEASE 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)	CARLSSON, Hans
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

100270-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:15:19 AM

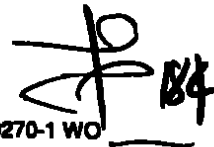
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LARSSON, Anette
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common 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

100270-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:15:19 AM



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	0101325-9	
VI-1-3	Country	SE	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	12 April 2001 (12.04.2001)	
VI-2-2	Number	0101326-7	
VI-2-3	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 01/00506	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VII-3	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-3-1	Date	12 April 2001 (12.04.2001)	
VII-3-2	Number	SE 01/00515	
VII-3-3	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	-	

185
[Signature]

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(i) 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, CARLSSON, Hans
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, LARSSON, Anette
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

5/5

100270-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.04.2002 10:15:19 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	82	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	26	-
IX-7	TOTAL	122	
	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, VI-2	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 01/00506	-
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 01/00515	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1(a)	
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	
------	--	--

1857

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 100270-1 WO	
International application No. PCT/SE02/00724	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 MODIFIED RELEASE FORMULATION SUITABLE FOR 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.) CARLSSON, Hans 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.) LARSSON, Anette 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 CORRESPONDENCE

The 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 Sodertalje

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 correspondences: 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.

Languages 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:

1895

Sheet No. .3

International application No.
PCT/SE02/00724

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:

191

APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Sra. Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Publico****4. y lleva el timbre/sello de Notario Publico en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 5 de Septiembre de 2003****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 5761****9. Timbre/Sello****10. Firma**

Madelaine Beronius
.....
Madelaine Beronius

100270-1P CO
192

ASSIGNMENT

The undersigned,

CARLSSON, Hans
LARSSON, Anette

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
(same address for both inventors)

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

3,7-DIAZYBICYCLO[3.3.1]FORMULATIONS AS ANTIARRHYTHMIC COMPOUNDS

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in
S-151 85 Södertälje, Sweden

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


.....
Hans Carlsson


.....
Anette Larsson

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

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

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

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

Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Publico en Estocolmo, Suecia, certifica que

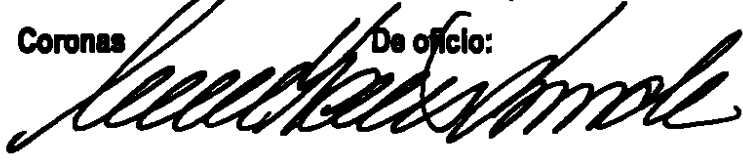
HANS CARLSSON y

ANETTE LARSSON,

han otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 200:- Estocolmo, 2003-09-04

Coronas De oficio:





193 

**TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL
DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN,
OTORGADO POR LOS INVENTORES: HANS CARLSSON Y ANETTE
LARSSON A LA SOCIEDAD ~~ASTRAZENECA~~ AB, DOMICILIADA EN S-
151 85 SÖDERTALJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.**

ANNE-MARIE BONDE

NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9883 • TELEFAX 020-7637 5804
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

194 7/9

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

En la Notaría Cuarenta de este círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia certificada que se ha tenido ante vista
Fecha AGO. 21 2000
NOTARIO CUARENTA
Aguilón Castillo Zárate
San José de Bogotá D.C., Colombia



En la Notaría Cuarenta de este círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia certificada que se ha tenido ante vista
Fecha DIC. 2 2002
NOTARIO CUARENTA
Aguilón Castillo Zárate
San José de Bogotá D.C., Colombia

En la Notaría Cuarenta de este círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia certificada que se ha tenido ante vista
Fecha 15 DEC 2000
NOTARIO CUARENTA
Aguilón Castillo Zárate
San José de Bogotá D.C., Colombia



BRIGARD & CASTRO
SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

195 #

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 desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante las autoridades todos los pasos necesarios al efecto y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt and, in general, to take before said authorities the necessary steps to and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, 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. 16-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, 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. 16-58, Piso 9, my (our) attorneys in Colombia with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Given and signed in

hoy de de

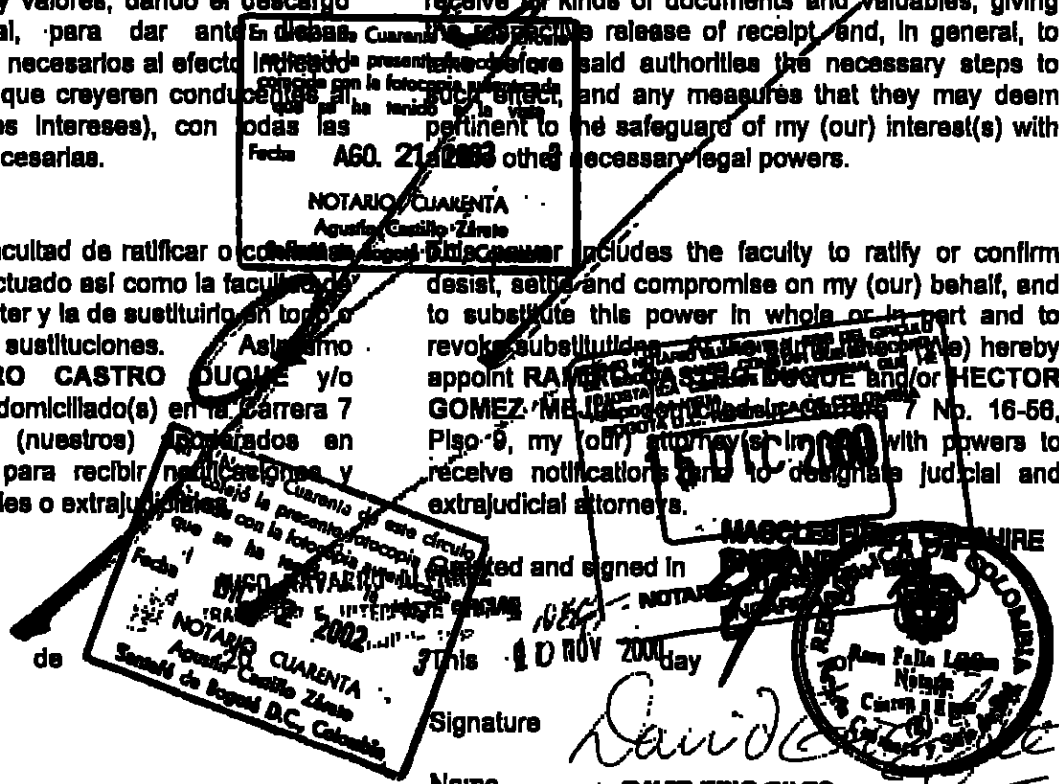
This 10 NOV 2000 day

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name
Title
DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

196 [Signature]

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

NOTARY PUBLIC ALVARO
[Signature]

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

En la Notaría Cuarenta de este distrito
se otorgó la presente fotocopia que
coincide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
Fecha AGO. 21. 2003
NOTARIO ALVARO
Agustin Castillo Zárate
Sociedad D.C. Republica D.C., Colombia

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

On this day of
personally appeared before me of

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que se otorga y
quien(es) declara(n) que otorgan el presente poder para los fines y propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE
PERSONA NATURAL
15 DIC 2003
NOTARIO ALVARO
ENCUENTRO DE COMERCIO
Bogotá D.C. Republica D.C., Colombia

En la Notaría Cuarenta de este distrito
se otorgó la presente fotocopia que
coincide con la fotocopia autenticada
que se ha tenido a la vista
Fecha DIC. 2. 2003
NOTARIO ALVARO
Agustin Castillo Zárate
Sociedad D.C. Republica D.C., Colombia

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

REPUBLICA DE COLOMBIA
Bogotá D.C.
San Félix Latorre
Notario
Carrera 5 y calle 100
Bogotá D.C.

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED

197
FAS

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D644894**

Date **14 November, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. Garbrah**



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

HUGO ALVAREZ
IRADUI
INTERPRETE OFICIAL
Bos. 1416 Alajuela, 1998

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** 3
NOTARIO CUARENTA
Agencia Castillo Zárate
San José de Bogotá D.C. Colombia

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEÑOR DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOGRAFICA COINCIDE CON ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

15 DIC 2000

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** 3
NOTARIO CUARENTA
Agencia Castillo Zárate
San José de Bogotá D.C. Colombia



TRADUCCION OFICIAL No. 432/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado **ASTRAZENECA AB**, una compañía domiciliada en S-151 85. Sodertälje, SUECIA al doctor **RAMIRO CASTRO** y **HECTOR GOMEZ**, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del Inglés al español, las cuales para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

+++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-
+++++

Firma ilegible (Firmado)

Notario Público

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

+++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORT

No. D644894

Fecha...14 de Noviembre del año 2000

Este documento porta

la firma/sello de

J. B. Hodges

actuando en la capacidad de

Notario

Firmado por: J. Garza

[Handwritten signature]
HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Rev. 1978 M-1 (julio 1983)

[Circular stamp]
En la presente fotocopia que coincide con la fotocopia original que se ha tenido a la vista
Fecha **AGO. 21 2003**
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo
Secretaría de Bogotá D.C., Colombia

[Circular stamp]
En la presente Cuarenta de este oficio se dejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia original que se ha tenido a la vista
Fecha **DIC. 2 2002**
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo
Secretaría de Bogotá D.C., Colombia

[Rectangular stamp]
NOTARIO CUARENTA Y DIEZ DEL MUNICIPIO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA COINCIDE CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
5 DIC 2000

[Circular stamp]
NOTARIO CUARENTA Y DIEZ DEL MUNICIPIO DE BOGOTÁ
Rosa Fajia Linares
Notario
Cuenta a y con
(7)
Cuenta y con de S. V.

Firma ilegible (firmado)

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.

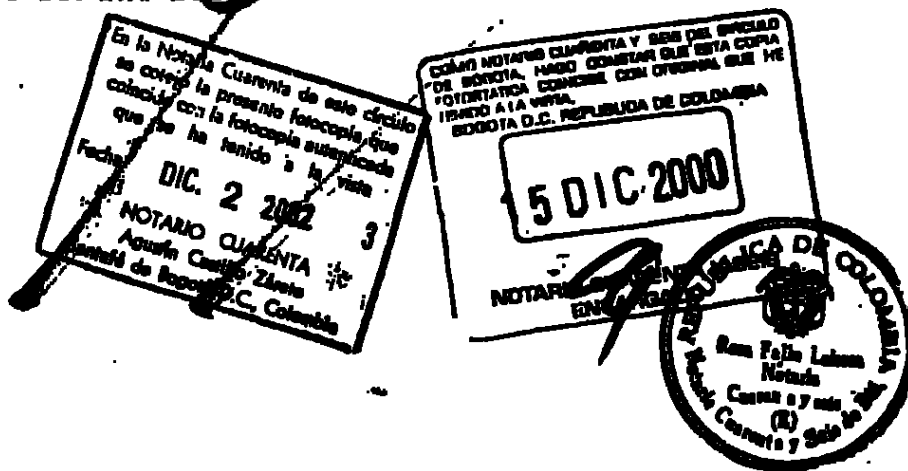
+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 16 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hasta por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año 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
Rm. 1870 Municipal 1980

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000



3173141 14 0 1173

INGLAETERA.
HAY EL EXTRANJERO EN LONDRES,
HAY SELLO DE LA COMUNIDAD

EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, bajo el Número de Certificación 11173 de fecha 15 de Noviembre del año 2000; Autenticación hecha por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número 2600, de fecha 22 de Noviembre del año 2000.

(b) (7)(C), (b) (7)(D)

ADJUNTO
ES TRANSMISION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS

RECEIVED
JAN 10 1963

7-34

2023-10-07 10:00 AM

5320183/13

52
203
201

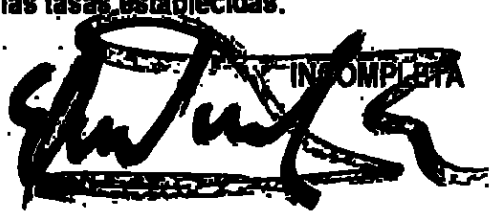
**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()
----------	-----	------------	-----

DISEÑO INDUSTRIAL	()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()	
- Representación gráfica y 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: 



Folio 204

202

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	03-80303
	Solicitud Internacional	PCT/ISE02/00724
	Fecha Inicio fase nacional	12/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1439
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

09 DIC. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202080