

OK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-2292

54 TITULO

COMPUESTOS NOVEDOSOS DE OXABISPIDINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO

DE ARRITMIAS CARDIACAS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 498/08

A61K 31/436

A61P 9/06

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

SS

PETITORIO

AS 102 578



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-002292- -00000-0000
Fec: 2007 01-11 16:36:32 Dep 2020 NUECREACIONES ,ación
Tra 11 PATENTEYI
Ene 378 FASENACIONALI
Art 411 PRESENTACION Folios 195

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-1-51 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio Suecia

Lugar de Constitución Suecia

Teléfono:

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

CC

☐

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección Cra 7 No 16-56 Piso 9

Teléfono 380-2200

Fax 380-2700

E-mail

IDENTIFICACION

CC

☒

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Número 80 410 337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre **ANNIKA BJÖRE/ULRIK GRAN/GERT STRANDLUND**

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

Nacionalidad o Domicilio Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No

PCT/SE2005/000890

Fecha

13-06-2005

Publicación Internacional No

WO 2005/123747 A1

Fecha

29-12-2005

Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS DE OXABISPIDINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 498/08 A61K 31/4386 A61P 9/06

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

15-06-2004

(31) Número de Solicitud

0401540-0

9 Comprobante de pago No. 07-509

Fecha 10-01-2007

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

2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$482 000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.**12** Solicito la concesión de la patente,NOMBRE JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA. 

C C 80 410 337 de Usaquén T P 57492 del C S.J

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 509
FECHA ENERO 3 DE 2007


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-002292-00000-0000
Feb 2007-01 11 16:58:32 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/YS
Eva 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 195

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110 6	55053109	03/01/2007	64,370,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	482,000 00
		TOTAL	482,000 00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Extracto de publicaciones
Tarjeta Amarilla Folio 4
Blanca Folio 5
Folio 6

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29 12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123747 A1

(51) International Patent Classification? C07D 498/08, A61K 31/4386, A61P 9/06

(21) International Application Number- PCT/SE2005/000890

(22) International Filing Date: 13 June 2005 (13.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data. 0401540-0 15 June 2004 (15.06.2004) SE

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

(72) Inventors, and

(73) Inventors/Applicants (for US only): BJÖRE, Annika [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölndal S-431 83 Mölndal (SE). GRAN, Ulrik [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). STRANDLUND, Gert [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZINECA Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

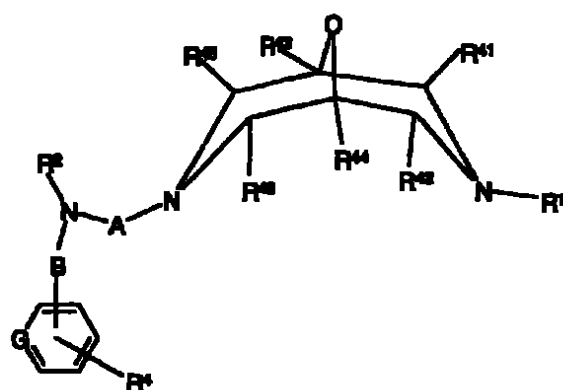
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published.

— with international search report

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

(54) Title. NOVEL OXABISPIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS



(I)

(57) Abstract: There is provided compounds of formula I, wherein R¹ R² R⁴ R⁶ to R⁴⁶ A, B and G have meanings given in the description, which are useful in the prophylaxis and in the treatment of arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias.

WO 2005/123747 A1

Novel oxabispidine compounds and their use in the treatment of cardiac arrhythmias

Field of the Invention

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

Background and Prior Art

10

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

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

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

Antiarrhythmic drugs based on bispindines (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes), are known from *inter alia* international patent applications WO 91/07405 and WO 99/31100, European patent applications 306 871, 308 843 and 655 228 and US patents 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 and 5,468,858, as well as journal articles including, *inter alia*, *J Med. Chem.* 39, 2559, (1996), *Pharmacol. Res* , 24, 149 (1991), *Circulation*, 90, 2032 (1994) and *Anal. Sci.* 9, 429, (1993)

Certain oxabispindine compounds are disclosed as chemical curiosities in *Chem. Ber* , 96, 2872 (1963) The use of certain other oxabispindine compounds in the treatment of cardiac arrhythmias is disclosed in WO 01/28992 Methods for the preparation of such oxabispindine compounds are disclosed in WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 and WO 02/83691 Oxabispindine compounds of formula I, as defined below, are neither disclosed nor suggested by any of these documents

25

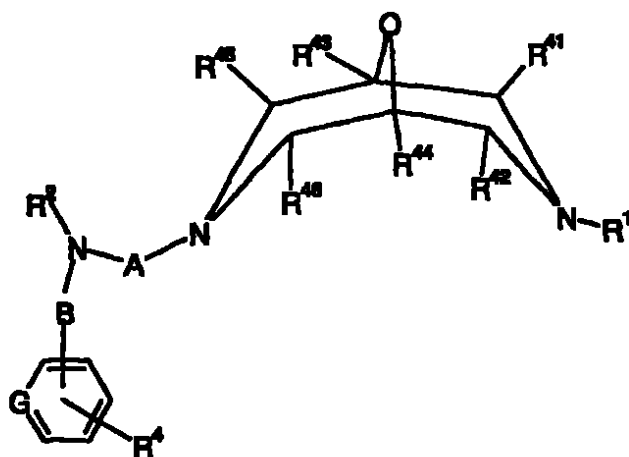
We have surprisingly found that a novel group of oxabispindine-based compounds exhibit electrophysiological activity, and are therefore expected to be useful in the treatment of cardiac arrhythmias The novel group of oxabispindine-based compounds has advantageous properties compared to

3

compounds of the prior art, such as enhanced potency, enhanced selectivity, and/or reduction of total clearance. These advantageous properties can distinguish the use of such compounds as pharmaceutical agents by lowering the daily clinical dose, lengthening the duration of action, and / or improving the side effect profile.

Disclosure of the Invention

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



wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl (which alkyl group is optionally substituted by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) or R^1 represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ or $-S(O)_2R^{9a}$.

20 R^{5a} to R^{5c} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, aryloxy, Het², -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} and -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}), aryl or Het³, or R^{5d} or R^{5e}, together with, respectively, R^{8a} or R^{8b}, may represent C₃₋₆ alkylene (which alkylene

group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C₁₋₃ alkyl groups),

R⁶ represents H, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} and -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}), aryl, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10b}, -C(O)N(R^{10c})R^{10d} or -S(O)₂R^{10e};

R^{10a} to R^{10e} independently represent C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{10a}, R^{10c} or R^{10d} represents H,

R⁷ represents, at each occurrence when used herein, C₁₋₁₂ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, C₁₋₆ alkoxy, Het⁴, -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} and -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}),

R^{8a} and R^{8b} independently represent H, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₆ alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} and -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}), -D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁵, -D-N(H)C(O)R^{11a}, -D-S(O)₂R^{12a}, -D-C(O)R^{11b}, -D-C(O)OR^{12b}, -D-C(O)N(R^{11c})R^{11d}, or R^{8a} or R^{8b}, together with, respectively, R^{5d} or R^{5e}, may represent C₃₋₆ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is

optionally substituted by one or more C₁₋₃ alkyl groups),

R^{11a} to R^{11d} independently represent H, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{11c} and R^{11d} together represent C₃₋₆ alkylene,

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

D represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C₁₋₆ alkylene,

X represents O or S,

R^{9a} represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) or aryl,

R^{9b} represents, at each occurrence when used herein, H or C_{1-6} alkyl,

- 5 R^{9c} and R^{9d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl and Het⁶), aryl or Het⁷, or R^{9c} represents H,

- 10 R^2 represents $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$, $-C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ or $-S(O)_2N(R^{3f})(R^{3g})$,

R^{3a} to R^{3g} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, -E-aryl, -E-Het⁸, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ and $-C(O)N(R^{16c})R^{16d}$), aryl or Het⁹, or R^{3c} and R^{3d} to R^{3g} independently represent H,

- 15 R^{16a} to R^{16d} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, aryl and Het¹⁰), aryl, Het¹¹, or R^{16c} and R^{16d} together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an O atom,
E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or
20 C_{1-4} alkylene,

- Het¹ to Het¹¹ independently represent five- to twelve-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which groups are optionally substituted by one or more
25 substituents selected from -OH, oxo, halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, aryl, aryloxy, $-N(R^{17a})R^{17b}$, $-C(O)R^{17c}$, $-C(O)OR^{17d}$, $-C(O)N(R^{17e})R^{17f}$, $-N(R^{17e})C(O)R^{17h}$, $-S(O)_2N(R^{17i})R^{17j}$ and $-N(R^{17k})S(O)_2R^{17l}$,

6

R^{17a} to R^{17l} independently represent C_{1-6} alkyl, aryl or R^{17a} to R^{17k} independently represent H,

A represents C_{2-6} alkylene optionally interrupted by $-S(O)_2N(R^{18a})-$ or
 5 $-N(R^{18b})S(O)_2-$ and/or optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo and amino,

B represents $-Z^1-[[C(O)]_nC(H)(R^{19a})]_b-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_x-$,
 $-Z^2-N(R^{18c})S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})-$ or $-Z^2-O-$ (in which six groups Z^1 or
 Z^2 is attached to the nitrogen atom bearing R^2),

10 Z^1 represents a direct bond or C_{1-4} alkylene, optionally interrupted by
 $-N(R^{18b})S(O)_2-$ or $-S(O)_2N(R^{18f})-$,

Z^2 represents, at each occurrence when used herein, C_{2-4} alkylene, optionally
 interrupted by $-N(R^{18b})S(O)_2-$ or $-S(O)_2N(R^{18b})-$,

a, b and c independently represent 0 or 1,

15 n represents 0, 1 or 2,

R^{18a} to R^{18h} independently represent H or C_{1-6} alkyl,

R^{19a} represents H or, together with a single R^4 substituent at a position on
 the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group
 B is attached, R^{19a} represents C_{2-4} alkylene optionally interrupted or

20 terminated by O, S or $N(R^{20})$,

R^{19b} represents H, C_{1-6} alkyl or, together with a single R^4 substituent at a
 position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which
 the group B is attached, R^{19b} represents C_{2-4} alkylene;

R^{20} represents H or C_{1-6} alkyl,

25

G represents CH or N,

R^4 represents one or more optional substituents selected from $-OH$, cyano,
 halo, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{21a}$),

C₁₋₆ alkoxy, -N(R^{22a})R^{22b}, -C(O)R^{22c}, -C(O)OR^{22d}, -C(O)N(R^{22e})R^{22f},
 -N(R^{22g})C(O)R^{22h}, -N(R²²ⁱ)C(O)N(R^{22j})R^{22k}, -N(R^{22m})S(O)₂R^{21b},
 -S(O)₂N(R^{22a})R^{22o}, -S(O)₂R^{21c}, -OS(O)₂R^{21d} and aryl,

and an R⁴ substituent in a position on the phenyl or pyridyl group that is

5 *ortho*- to the position at which the group B is attached may

(i) together with R^{19a}, represent C₂₋₄ alkylene optionally interrupted or terminated by O, S or N(R^{20c}), or

(ii) together with R^{19b}, represent C₂₋₄ alkylene,

R^{21a} to R^{21d} independently represent C₁₋₆ alkyl,

10 R^{22a} and R^{22b} independently represent H, C₁₋₆ alkyl or together represent C₃₋₆ alkylene, resulting in a four- to seven-membered nitrogen-containing ring, R^{22e} to R^{22o} independently represent H or C₁₋₆ alkyl, and

R⁴¹ to R⁴⁶ independently represent H or C₁₋₃ alkyl,

15

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

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

20

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

For the avoidance of doubt it is to be understood that where in this

25 specification a group is qualified by 'hereinbefore defined', 'defined hereinbefore' or 'defined above' the said group encompasses the first occurring and broadest definition as well as each and all of the other definitions for that group

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

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

The term "aryl", when used herein, includes C₆₋₁₀ aryl groups such as phenyl, naphthyl and the like. The term "aryloxy", when used herein includes C₆₋₁₀ aryloxy groups such as phenoxy, naphthoxy and the like. For the avoidance of doubt, aryloxy groups referred to herein are attached to the rest of the molecule *via* the O-atom of the oxy-group. Unless otherwise specified, aryl and aryloxy groups may be substituted by one or more substituents including -OH, halo, cyano, nitro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -N(R^{22a})R^{22b}, -C(O)R^{22c}, -C(O)OR^{22d}, -C(O)N(R^{22e})R^{22f}, -N(R^{22g})C(O)R^{22h}, -N(R^{22m})S(O)₂R^{21b}, -S(O)₂N(R^{22a})R^{22o}, -S(O)₂R^{21c}, and/or -OS(O)₂R^{21d} (wherein R^{21b} to R^{21d} and R^{22a} to R^{22o} are as hereinbefore

defined) When substituted, aryl and aryloxy groups are preferably substituted by between one and three substituents

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

5

Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ and Het¹¹) groups that may be mentioned include those containing 1 to 4 heteroatoms (selected from the group oxygen, nitrogen and/or sulfur) and in which the total number of atoms in the ring system are between five and twelve Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ and Het¹¹) groups may be fully saturated, wholly aromatic, partly aromatic and/or bicyclic in character Heterocyclic groups that may be mentioned include 1-azabicyclo[2.2.2]octanyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzodioxanyl, benzodioxepanyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzo-
15 morpholanyl, 2,1,3-benzoxadiazolyl, benzoxazinonyl, benzoxazolidinyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzo[e]pyrimidine, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzotriazolyl, chromanyl, chromenyl, cinnolanyl, 2,3-dihydrobenzimidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[b]furanyl, 1,3-dihydrobenzo[c]furanyl, 2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridinyl, dioxanyl, furanyl, hexahydropyrimidinyl, hydantoinyl, imidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,3-b]thiazolyl, indolyl, isoquinolanyl, isoxazolyl, maleimido, morpholanyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazinanyl, oxazolyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolo[2,3-
25 b]pyridinyl, pyrrolo[5,1-b]pyridinyl, pyrrolo[2,3-c]pyridinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolanyl, sulfolanyl, 3-sulfolenyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzopyrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[e]pyrimidine, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 3,4,5,6-tetrahydropyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidinyl, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl,

thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, thieno[5,1-*c*]pyridinyl, thiochromanyl, triazolyl, 1,3,4-triazolo[2,3-*b*]pyrimidinyl and the like.

Values of Het¹ that may be mentioned include 2,3-dihydrobenzo[*b*]furanyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyridinyl and thiazolyl

Substituents on Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ and Het¹¹) groups may, where appropriate, be located on any atom in the ring system including a heteroatom. The point of attachment of Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ and Het¹¹) groups may be via any atom in the ring system including (where appropriate) a heteroatom, or an atom on any fused carbocyclic ring that may be present as part of the ring system. Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ and Het¹¹) groups may also be in the N- or S-oxidised form.

15

Pharmaceutically acceptable derivatives include salts and solvates. Salts which may be mentioned include acid addition salts. Pharmaceutically acceptable derivatives also include, at the oxabispidine or (when G represents N) pyridyl nitrogens, C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salts and N-oxides, provided that when a N-oxide is present,

20

- (a) no Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ and Het¹¹) group contains an unoxidised S-atom, and/or
- (b) n does not represent 0 when B represents -Z²-S(O)_n-

25 The compounds of the invention may exhibit tautomerism. All tautomeric forms and mixtures thereof are included within the scope of the invention.

The compounds of the invention may also contain one or more asymmetric carbon atoms and may therefore exhibit optical and/or diastereoisomerism.

Diastereoisomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The various stereoisomers may be isolated by separation of a racemic or other mixture of the compounds using conventional, e.g. fractional crystallisation or HPLC, techniques

- 5 Alternatively the desired optical isomers may be made by reaction of the appropriate optically active starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, for example with a homochiral acid followed by separation of the diastereomeric esters by conventional means (e.g. HPLC, chromatography over silica). All
- 10 stereoisomers are included within the scope of the invention.

Abbreviations are listed at the end of this specification.

- Preferred values of each variable group are as follows. Such values may be
- 15 used where appropriate with any of the values, definitions, claims, aspects or embodiments defined hereinbefore or hereinafter. In particular, each may be used as an individual limitation on the broadest definition of formula (I).

- Particular values of each variable group are as follows. Such values may be
- 20 used where appropriate with any of the values, definitions, claims, aspects or embodiments defined hereinbefore or hereinafter. In particular, each may be used as an individual limitation on the broadest definition of formula (I).
- R^1 represents C_{1-4} alkyl, which alkyl group is substituted by at least one – phenyl or phenoxy group (both optionally substituted by one or more halo, cyano, methyl, methoxy, fluromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups),
- 25

A represents a direct bond or C_{1-3} alkylene (such as a C_2 alkylene),

B represents a direct bond, C₁₋₃ alkylene (such as a C₂ alkylene), or C₁₋₃ alkoxy (such as a C₂ alkoxy, in which the oxygen is attached to the phenyl group that is optionally substituted with R⁴),

R² represents -S(O)₂R^{3a}, -C(O)OR^{3b}, -C(O)R^{3c} or -C(O)N(R^{3d})R^{3e};

- 5 R^{3a} to R^{3b} each independently represent hydrogen or C₁₋₃ alkyl (such as methyl, ethyl, isopropyl or propyl),

G represents carbon,

R⁴¹ to R⁴⁶ represents hydrogen, and

- R⁴ represents one or more optional substituents selected from cyano and/or
10 halo (such as fluoro) and an R⁴ substituent is in a position on the phenyl group that is *ortho*- and/or *para*- to the position at which the group B is attached.

Preferred compounds of the invention include those in which.

- 15 R¹ represents C₁₋₈ alkyl (which alkyl group is optionally substituted by one or more groups selected from halo, aryl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more halo atoms), -C(O)R^{22c} and -S(O)₂R^{21c}), Het¹,
20 -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)N(R^{8a})R^{5d}, -OC(O)N(R^{6b})R^{5e}, -S(O)₂R^{5a}, -S(O)₂N(H)R^{5c} and -N(H)S(O)₂R^{5b}) or R¹ represents -C(O)OR⁷, -C(O)N(R^{8a})R^{5d} or -S(O)₂R^{5a};
R^{5a} to R^{5b} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C₁₋₆ alkyl (which latter group is optionally substituted by one or more
25 substituents selected from cyano, nitro, optionally substituted aryl and optionally substituted aryloxy), aryl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, N(R^{22a})R^{22b} (in which latter group R^{22a} and R^{22b} together represent C₃₋₆ alkylene), C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy (which latter two groups are

optionally substituted by one or more halo atoms)), Het³, or R^{5d}, together with R^{8a}, represents C₄₋₅ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom),

R⁶ represents H, C₁₋₆ alkyl, optionally substituted aryl -C(O)R^{10a},

5 -C(O)OR^{10b}, -C(O)N(R^{10c})R^{10d} or -S(O)₂R^{10e},

R^{10a}, R^{10b} and R^{10e} independently represent C₁₋₅ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo and optionally substituted aryl) or optionally substituted aryl,

R^{10c} and R^{10d} independently represent H or C₁₋₄ alkyl,

10 R⁷ represents C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, optionally substituted aryl, C₁₋₄ alkoxy and Het⁴),

R^{8a} and R^{8b} independently represent H, C₁₋₆ alkyl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from halo, cyano and nitro), -D-(optionally substituted aryl), -D-(optionally substituted

15 aryloxy), -D-Het⁵, -D-N(H)C(O)R^{11a}, -D-C(O)R^{11b}, or R^{8a}, together with R^{5d} represents C₄₋₅ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom),

R^{11a} and R^{11d} independently represent C₁₋₄ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, cyano, nitro and optionally substituted aryl) or optionally substituted aryl,

20 D represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C₁₋₄ alkylene,

R^{9a} represents, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by one or more halo groups) or optionally substituted aryl,

25 R^{9c} and R^{9d} independently represent, at each occurrence when used herein, C₁₋₅ alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, optionally substituted aryl and Het⁶), optionally substituted aryl or Het⁷, or R^{9c} represents H,

R² represents -S(O)₂R^{3a}, -C(O)OR^{3b}, -C(O)R^{3c} or -C(O)N(R^{3d})R^{3a},

- R^{3a} to R^{3c} independently represent C_{1-5} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, optionally substituted aryl and Het⁸), optionally substituted aryl or Het⁹, or R^{3d} represents H,
- Het¹ and Het³ to Het⁹ independently represent four- to ten-membered
- 5 heterocyclic groups containing one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, oxo, halo, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, phenyl, -N(H) R^{17a} , -C(O) R^{17c} , -N(H)C(O) R^{17h} and -N(H)S(O)₂ R^{17j} ,
- 10 R^{17a} , R^{17c} , R^{17h} and R^{17j} independently represent C_{1-4} alkyl or optionally substituted aryl or R^{17a} , R^{17c} and R^{17h} independently represent H,
- A represents C_{2-4} alkylene optionally substituted by one or more substituents selected from -OH and amino,
- B represents -Z¹-, -Z²-N(H)-, -Z²-C(O)N(R^{19b})-, -Z²-S(O)₂-,
- 15 -Z²-N(H)S(O)₂-, -Z²-S(O)₂N(H)- or -Z²-O- (in which latter six groups, Z² is attached to the nitrogen atom bearing R²),
- Z¹ represents a direct bond or C_{1-4} alkylene,
- Z² represents C_{2-4} alkylene,
- R^{19b} represents H, C_{1-4} alkyl, or, together with a single R⁴ substituent at a
- 20 position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached, R^{19b} represents C_{2-4} alkylene,
- when G represents N, G is in the *ortho*- or, in particular, the *para*-position relative to the point of attachment of B,
- when G represents N, R⁴ is absent or represents a single cyano group,
- 25 R⁴ is absent (i.e. represents H) or represents one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, -C(O)N(R^{22a}) R^{22c} , and -N(R^{22a})S(O)₂- C_{1-4} alkyl, or an R⁴ substituent in a position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached may, together with R^{19b} , represent C_{2-4} alkylene,

R^{21c} represents C_{1-4} alkyl,

R^{22c} , R^{22e} , R^{22f} and R^{22m} independently represent H or C_{1-4} alkyl,

R^{41} to R^{46} independently represent H,

optional substituents on aryl and aryloxy groups are, unless otherwise stated,

- 5 one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more halo atoms), $-N(H)S(O)_2R^{21b}$ and $-S(O)_2N(H)R^{22o}$

More preferred compounds of the invention include those in which

- 10 R^1 represents straight- or branched-chain or part cyclic/acyclic C_{1-6} alkyl, which alkyl group is optionally interrupted by oxygen and/or substituted by (i) one or more halo or OR^{5b} groups, and/or (ii) one group selected from phenyl (which latter group is optionally substituted by one or more (e.g. one to three) substituents selected from halo, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more halo (e.g. fluoro) atoms), $-C(O)-C_{1-3}$ alkyl and $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)N(R^{5a})R^{5d}$, $-OC(O)N(H)R^{5b}$ and $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, or R^1 represents $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^{5a})R^{5d}$ or $-S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl,
- 15 Het^1 represents a four- (e.g. five-) to ten-membered heterocyclic group containing one to three heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which group is optionally substituted by one or more (e.g. one to three) substituents selected from halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy and $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl,
- 20 R^{5a} , R^{5b} and R^{5d} independently represent H, C_{1-3} alkyl, phenyl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, pyrrolidin-1-yl, C_{1-4} alkyl and C_{1-3} alkoxy (which latter group is optionally substituted by one or more halo (e.g. fluoro) atoms)) or Het^3 ,

- R^{5c} represents H or C_{1-5} alkyl (optionally substituted by phenyl or phenoxy, which latter two groups are optionally substituted by one to three substituents selected from halo, cyano and C_{1-2} alkyl),
- Het^3 represents a five- to ten-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms selected from oxygen and nitrogen, which group is optionally substituted by one or more substituents selected from oxo, C_{1-2} alkyl and $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl,
- R^6 represents H, C_{1-4} alkyl, phenyl (which latter group is optionally substituted by one or more cyano groups), $-C(O)O-C_{1-5}$ alkyl, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ or $-S(O)_2R^{10e}$,
- R^{10c} and R^{10d} independently represent H or C_{1-3} alkyl,
- R^{10e} represents C_{1-5} alkyl (optionally substituted by one or more fluoro atoms) or phenyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, C_{1-3} alkyl and C_{1-3} alkoxy),
- R^7 represents C_{1-5} alkyl optionally substituted by Het^4 ,
- Het^4 represents a five- to ten-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms selected from oxygen and nitrogen, which group is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-2} alkyl and $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl,
- R^{8a} and R^{8b} independently represent H, C_{1-5} alkyl or $-D-(phenyl)$, the phenyl part of which latter group is optionally substituted by one or more (e.g. one to three) substituents selected from halo, C_{1-3} alkyl and C_{1-3} alkoxy;
- D represents C_{1-3} alkylene (e.g. CH_2 or $C(CH_3)_2$),
- R^2 represents $-S(O)_2R^{3a}$ or $-C(O)N(R^{3d})R^{3e}$;
- R^{3a} represents C_{1-4} alkyl (optionally substituted by phenyl or one or more halo (e.g. fluoro) atoms), phenyl (which latter group is optionally substituted by one or more (e.g. one to three) substituents selected from halo, C_{1-3} alkyl and C_{1-3} alkoxy) or Het^9 ,

~~16~~ 13
 Het⁹ represents a five- to ten-membered heterocyclic group containing one to three heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which group is optionally substituted by one to three substituents selected from halo, C₁₋₂ alkyl and C₁₋₂ alkoxy,

- 5 R^{3d} and R^{3e} independently represent H or C₁₋₃ alkyl (which latter group is by phenyl or one or more halo (e.g. fluoro) atoms), phenyl (which latter group is optionally substituted by one or more (e.g. one to three) substituents selected from halo, C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy),

- 10 A represents C₂ *n*-alkylene or C₃ *n*-alkylene, which latter group is optionally substituted, in the 2-position relative to the point of attachment to the oxabispidine N-atom, by -OH,

B represents -Z¹-, -Z²-N(H)-, -Z²-C(O)N(R^{19b})-, -Z²-S(O)₂- or -Z²-O- (in which latter four groups, Z² is attached to the nitrogen atom bearing R²),

Z¹ represents C₁₋₄ alkylene,

- 15 Z² represents C₂₋₃ alkylene,

R^{19b}, together with a single R⁴ substituent at a position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached, represents C₂₋₃ alkylene,

G represents CH,

- 20 R⁴ is absent (i.e. represents H) or represents one or two cyano groups in the *ortho*- and/or, particularly, the *para*-position relative to the point of attachment of the group B, or alternatively, when B represents -Z²-C(O)N(R^{19b})-,

- 25 (i) an R⁴ substituent in a position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached may, together with R^{19b}, represent C₂₋₃ alkylene, and
 (ii) R⁴ may further represent a nitro group in the *para*-position relative to the point of attachment of the group B

Particular compounds of the invention include, for example, compounds of the Formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein, unless otherwise stated, each of each variable group has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (a) to (d) hereinafter -

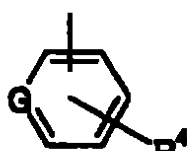
5

- (a) R^1 represents a C_1 - C_5 alkyl group, (such as methyl, ethyl, propyl, butyl, propyl or pentyl), which is optionally substituted by a group selected from phenyl, 2-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2,4-dicyanophenyl, 2,6-dimethylphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-acetylphenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3-pyridine, 4-pyridine, 2-chloro-3-pyridine, 6-methoxy-3-pyridine, 2,6-dichloro-4-pyridine, 4,5-dimethyl-2-furane, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-(difluoromethoxy)phenyl, 4-(methylsulfonyl)phenyl, 2,5-dichlorophenyl, 3,5-dimethyl-4-isoxazole, 2,4-dimethyl-5-(1,3-thiazole), (1-methyl-2-(1H-imidazole)), 2,6-dimethylphenyl, 4-tert-butylphenyl, or 2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl, and/or optionally interrupted or terminated by an oxygen atom,
- (b) R^{41} to R^{46} are hydrogen,
- (c) R^2 represents methylsulfonyl, aminocarbonyl, N,N-dimethylamino-carbonyl, phenylsulfonyl, ethylsulfonyl, N-methylaminocarbonyl, trifluoromethylsulfonyl, acetyl, or isopropylsulfonyl,

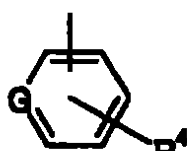
10

15

20



25

- (d) the group  represents phenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-(difluoromethoxy)phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, or 4-chlorophenyl.

Particularly preferred compounds of the invention include those in which R^1 represents straight- or branched-chain or part cyclic/acyclic C_{1-6} alkyl, which alkyl group is optionally interrupted by oxygen and/or substituted by

5 (i) one or more halo or OR^{5b} groups, and/or (ii) one group selected from phenyl (which latter group is optionally substituted by one or more (e.g. one to three) substituents selected from halo, cyano, C_{1-4} alkyl (e.g. methyl or C_4 alkyl such as *tert*-butyl), C_{1-2} alkoxy (which C_{1-4} alkyl and C_{1-2} alkoxy groups are optionally substituted by one or more halo (e.g. fluoro) atoms),

10 $-C(O)-C_{1-2}$ alkyl and $-S(O)_2-C_{1-2}$ alkyl), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)N(H)R^{8a}$ and $-S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl,

Het^1 represents a five- or six-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which group is optionally substituted by one or more (e.g. one or two) substituents

15 selected from halo (e.g. chloro), C_{1-2} alkyl and C_{1-2} alkoxy,

R^{5a} and R^{5b} independently represent phenyl optionally substituted by one to three substituents selected from halo, C_{1-2} alkyl and C_{1-2} alkoxy;

R^{5c} represents C_{1-3} alkyl substituted by phenyl or phenoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or two cyano groups),

20 R^6 represents H, C_{1-4} alkyl, $-C(O)O-C_{1-5}$ alkyl $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ or $-S(O)_2R^{10a}$,

R^{10a} and R^{10d} independently represent H or C_{1-2} alkyl (e.g. methyl);

R^{10a} represents C_{1-3} alkyl (optionally substituted by one or more fluoro atoms),

25 R^{8a} represents C_{1-4} alkyl (e.g. *tert*-butyl) or $-D$ -(phenyl),

R^2 represents $-S(O)_2R^{3a}$ or $-C(O)N(R^{3b})R^{3c}$,

R^{3a} represents C_{1-2} alkyl (optionally substituted by phenyl or one or more halo (e.g. fluoro) atoms),

R^{3d} and R^{3e} independently represent H or C_{1-2} alkyl (e.g. methyl),

A represents C_2 or C_3 *n*-alkylene,

B represents $-Z^1-$ or $-Z^2-O-$ (in which latter group Z^2 is attached to the nitrogen atom bearing R^2),

Z^1 represents C_{1-3} alkylene,

5 Z^2 represents C_{2-3} *n*-alkylene (e.g. C_2 *n*-alkylene),

R^4 is absent (i.e. represents H) or represents a cyano group in the *para*-position relative to the point of attachment of the group B

Especially preferred compounds of the invention include those in which

10 R^1 represents straight- or branched-chain C_{1-3} alkyl substituted by OR^{5b} , phenyl (which latter group is optionally substituted by one or two substituents selected from halo (e.g. fluoro or chloro), cyano, *tert*-butyl, methyl, methoxy (which latter two groups are optionally substituted by one to three fluoro atoms), $-C(O)CH_3$ and $-S(O)_2CH_3$), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$,

15 $-N(R^6)R^{5c}$, $-N(H)C_{3-4}$ alkyl or $-C(O)N(H)R^{6a}$;

Het^1 represents an aromatic five- or six-membered heterocyclic group containing one or two heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which group is optionally substituted by one or two substituents selected from chloro, methyl and methoxy;

20 R^{5a} and R^{5b} independently represent phenyl optionally substituted by one or two methyl or methoxy groups,

R^{5c} represents H or benzyl,

R^6 represents $-C(O)O-C_{3-4}$ alkyl, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ or $-S(O)_2CH_3$;

R^{10c} and R^{10d} independently represent methyl or, preferably, H,

25 R^{6a} represents *tert*-butyl, CH_2 -phenyl or $C(CH_3)_2$ -phenyl,

R^2 represents $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)NH_2$, or, particularly, $-S(O)_2CH_3$,

A represents $-(CH_2)_2-$.

B represents $-(CH_2)_{1-3}-$ (e.g. $-CH_2-$ or $-(CH_2)_3-$) or $-(CH_2)_2-O-$ (in which latter group, the $-(CH_2)_2-$ part is attached to the nitrogen atom bearing R^3)

Preferred compounds of the invention include the compounds of the

5 Examples disclosed hereinafter. In this respect, preferred compounds of the invention that might be mentioned include

- (i) tert-butyl [2-(7-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamate,
- 10 (ii) tert-butyl {2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-carbamate,
- (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- 15 (iv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (v) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- 20 (vi) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]urea,
- (vii) 2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-(tert-butyl)acetamide,
- (viii) 2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-benzylacetamide,
- 25 (ix) 2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-(1-methyl-1-phenylethyl)acetamide,

- (x) N-(tert-butyl)-2-(7-(2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl)acetamide,
- (xi) N-benzyl-2-(7-(2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl)acetamide,
- 5 (xii) 2-(7-(2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3 1]non-3-yl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)acetamide,
- (xiii) tert-butyl [2-(7-(2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl](methylsulfonyl)amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl)ethyl]-
- 10 carbamate,
- (xiv) N-(tert-butyl)-2-(7-(2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl](methylsulfonyl)amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl)acetamide,
- (xv) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl)ethyl]-N-[3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonamide,
- 15 (xvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(2,6-dimethylphenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3 1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl}ethyl)urea,
- 20 (xix) N-(2-{7-[2-(4-acetylphenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]urea,
- (xx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3 1]non-3-yl]ethyl}urea,
- 25 (xxi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3 1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xxii) N-(2-{7-[(2-chloropyridin-3-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide;

- (xxiii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xxiv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(4,5-dimethyl-2-furyl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xxv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xxvii) N-{2-[7-(4-chlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (xxviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xxix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xxx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxxi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,4-difluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxxii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,5-dichlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxxiii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide;
- (xxxiv) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide;
- (xxxv) N-{2-[7-(2-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,

- (xxv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(2,6-dichloropyridin-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xxvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(pyridin-4-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 5 (xxvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(pyridin-3-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide;
- 10 (xix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- 15 (xxi) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(3-phenylpropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 20 (xxiii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(4-cyanophenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide;
- (xxiv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 25 (xxv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,6-dimethylbenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxvi) N-{2-[7-(4-tert-butylbenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,

- (xviii) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethylurea,
- (xibx) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethylurea,
- 5 (i) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (ii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N',N'-dimethylurea,
- 10 (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (iiii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethyl-N-{2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}urea,
- 15 (iiv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (iv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (iv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethyl-N-{2-[7-(3-phenylpropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}urea,
- 20 (ivi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (ivii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 25 (ibx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (ix) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,

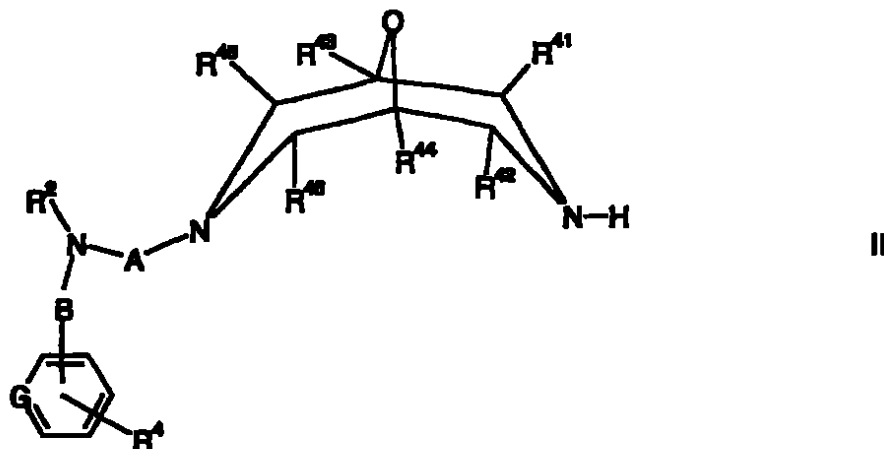
- (bd) N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- (bd̄) N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- 5 (bd̄̄) N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- (bdv) N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- (bqv) N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- 10 (bqv̄) N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- (bqv̄̄) N-benzyl-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 15 (bqv̄̄̄) N-benzyl-N-{2-[7-(4-chlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide;
- (bdx) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}benzenesulfonamide,
- (bdx̄) N-(4-cyanobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 20 (bdx̄̄) N-(2-cyanobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (bdx̄̄̄) N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-N-(4-fluorobenzyl)methanesulfonamide,
- 25 (bdx̄̄̄̄) N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-N-(3-fluorobenzyl)methanesulfonamide,
- (bdx̄̄̄̄̄) N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-N-[4-(difluoromethoxy)benzyl]methanesulfonamide,

- (boxv) N-(4-chlorobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (boxvi) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}ethanesulfonamide,
- 5 (boxvii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N'-methylurea,
- (boxviii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N',N'-dimethylurea,
- (boxx) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 10 (boxx) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (bood) N-benzyl-N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 15 (boodii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide,
- (boodiii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}acetamide,
- (boodiv) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}urea,
- 20 (booxv) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}propane-2-sulfonamide, and
- (booxvi) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(4-fluorobenzyl)urea,
- 25 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preparation

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

(a) reaction of a compound of formula II,



5

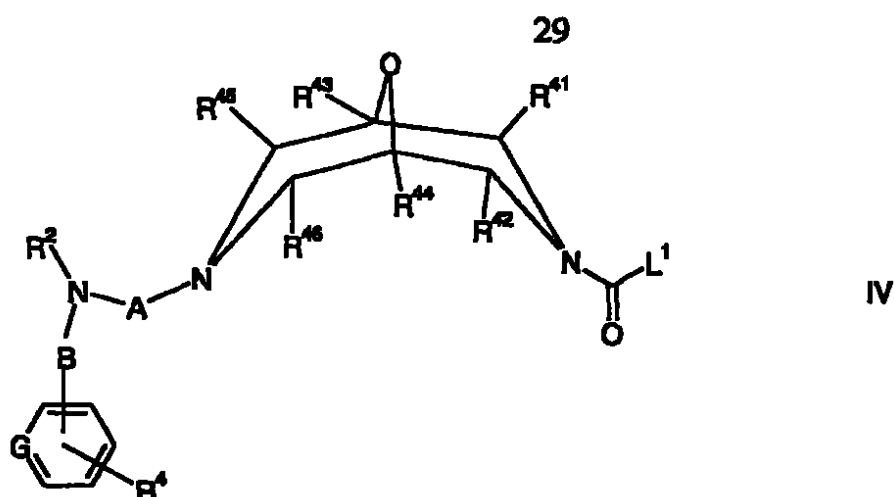
wherein R^2 , R^4 , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as hereinbefore defined, with a compound of formula III,



III

wherein L^1 represents a leaving group such as halo, alkane-sulfonate, perfluoroalkane-sulfonate, arene-sulfonate, $-OC(O)XR^7$, imidazole or $R^{23}O-$ (wherein R^{23} represents, for example, C_{1-10} alkyl or aryl, which groups are optionally substituted by one or more halo or nitro groups) and X, R^1 and R^7 are as hereinbefore defined, for example at between room and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, potassium carbonate or a bicarbonate, such as sodium bicarbonate) and an appropriate solvent (e.g. dichloromethane, chloroform, acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide, THF, toluene, water, a lower alkyl alcohol (e.g. ethanol) or mixtures thereof),

20 (b) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)XR^7$ or $-C(O)N(R^{24})R^{25}$, reaction of a compound of formula IV,



wherein R^2 , R^4 , R^{41} to R^{46} , A, B, G and L^1 are as hereinbefore defined, with a compound of formula V,



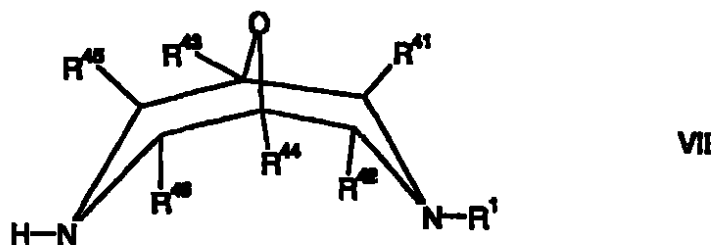
- 5 wherein R^{24} represents $-XR^7$ or $-N(R^{8a})R^{5d}$ and R^{5d} , R^7 , R^{8a} and X are as hereinbefore defined, for example under similar conditions to those described hereinbefore (process step (a)),

- (c) for compounds in which R^1 represents $-C(O)N(H)R^{8a}$, reaction of a
 10 compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula VI,

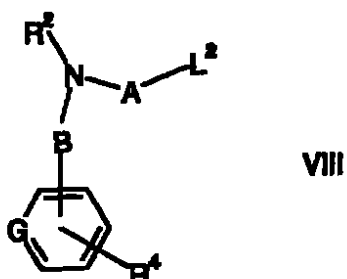


- wherein R^{8a} is as hereinbefore defined, for example at between 0°C and reflux temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g
 15 dichloromethane), or *via* solid phase synthesis under conditions known to those skilled in the art,

(d) reaction of a compound of formula VII,

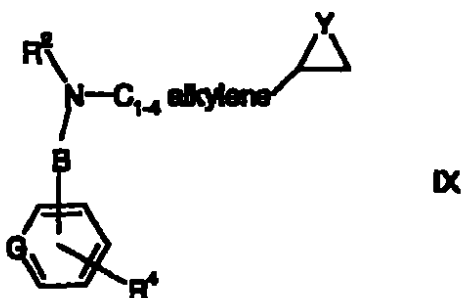


wherein R^1 and R^{41} to R^{46} are as hereinbefore defined, with a compound of formula VIII,



wherein L^2 represents a leaving group such as halo, alkane sulfonate (e.g. mesylate), perfluoroalkane sulfonate or arene sulfonate (e.g. benzenesulfonate, 2- or 4-nitrobenzenesulfonate or, particularly, toluenesulfonate) and R^2 , R^4 , A, B and G are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 35°C and reflux temperature) in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine or potassium carbonate) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile, dichloromethane, chloroform, dimethylsulfoxide, *N,N*-dimethylformamide, a lower alkyl alcohol (e.g. ethanol), isopropyl acetate or mixtures thereof),

(e) for compounds of formula I in which A represents C_{3-6} alkylene substituted in the 2-position (relative to the oxabispidine *N*-atom) by -OH or amino, reaction of a compound of formula VII, as hereinbefore defined, with a compound of formula IX,

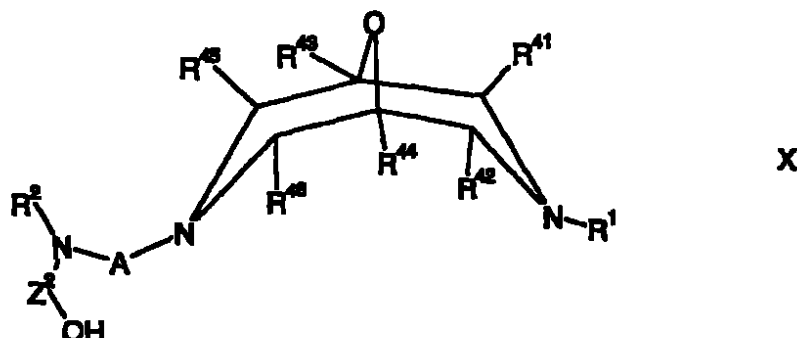


or a protected derivative thereof, wherein Y represents O or NH and R^2 , R^4 , B and G are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g.

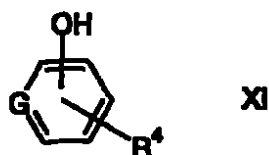
31

60°C to reflux) in the presence of a suitable solvent (e.g. a lower alkyl alcohol (e.g. IPA), acetonitrile, or a mixture of a lower alkyl alcohol and water),

- (f) for compounds of formula I in which B represents $-Z^2-O-$, reaction of a compound of formula X,



wherein R^1 , R^2 , R^{41} to R^{46} , A and Z^2 are as hereinbefore defined, with a compound of formula XI,



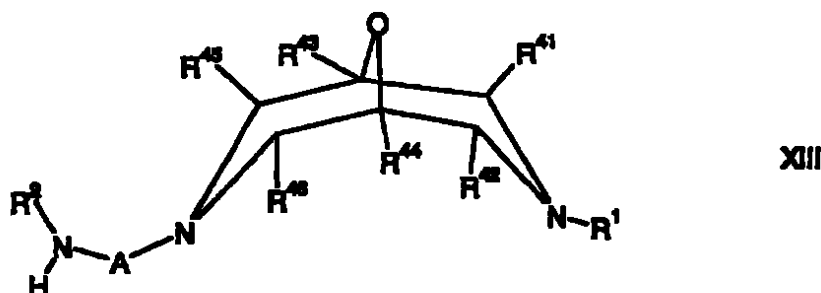
- wherein R^4 and G are as hereinbefore defined, for example under Mitsunobu-type conditions e.g. at between ambient (e.g. 25°C) and reflux temperature in the presence of a tertiary phosphine (e.g. tributylphosphine or triphenylphosphine), an azodicarboxylate derivative (e.g. diethylazodicarboxylate or 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine) and an appropriate organic solvent (e.g. dichloromethane or toluene),

- (g) for compounds of formula I in which G represents N and B represents $-Z^2-O-$, reaction of a compound of formula X, as hereinbefore defined, with a compound of formula XII,

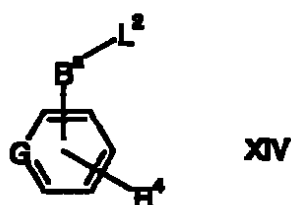


wherein R^4 and L^2 are as hereinbefore defined, for example at between 10°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydride) and an appropriate solvent (e.g. *N,N*-dimethylformamide),

- 5 (h) for compounds of formula I in which B is as hereinbefore defined, except that it does not represent a direct bond, reaction of a compound of formula XIII,

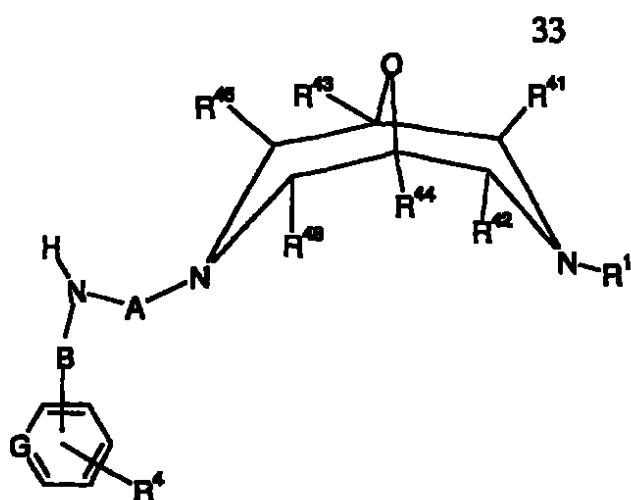


- wherein R^1 , R^2 , R^{41} to R^{46} and A are as hereinbefore defined, with a
10 compound of formula XIV,



- wherein B^a represents B as hereinbefore defined, except that it does not represent a direct bond, and R^4 , G, and L^2 are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 35°C and reflux temperature)
15 in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine or potassium carbonate) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile, dichloromethane, chloroform, dimethylsulfoxide, *N,N*-dimethylformamide, a lower alkyl alcohol (e.g. ethanol), isopropyl acetate or mixtures thereof),

- 20 (i) reaction of a compound of formula XV,



XV

wherein R^1 , R^4 , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as hereinbefore defined, with a compound of formula XVI,



XVI

- 5 wherein L^3 represents a suitable leaving group (such as halo, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{3b}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3c}$ or $-\text{NH}_2$), and R^2 is as hereinbefore defined, for example under conditions known to those skilled in the art (such as (1) when R^2 represents $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3d})(\text{R}^{3e})$ or $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{3f})(\text{R}^{3g})$ and L^3 represents halo or $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$, reaction at between sub-ambient temperature
- 10 (e.g. 0 to 10°C) and ambient temperature (e.g. 20 to 30°C) in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine) and an appropriate solvent (e.g. DCM), and (2) when R^2 represents $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3d})(\text{R}^{3e})$ and L^3 represents $-\text{N}(\text{R}^{3d})(\text{R}^{3e})$, reaction at elevated temperature (e.g. 110 to 150°C, such as 130°C)),
- 15 (j) for compounds of formula I in which R^2 represents $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{3d}$, reaction of a compound of formula XV, as hereinbefore defined, with a compound of formula XVII

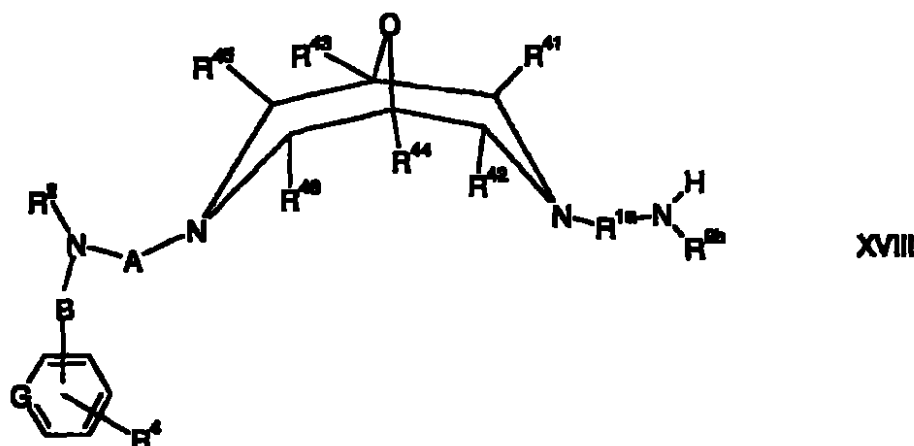


XVII

- wherein R represents a monovalent metal cation (e.g. an alkali metal cation, such as a potassium ion) or R represents R^{3d} as hereinbefore defined, except
- 20 that it does not represent H, for example under conditions known to those skilled in the art (such as when R represents a potassium ion, reaction at ambient temperature (e.g. 15 to 30°C) in the presence of a suitable acid (e.g.

acetic acid) and an appropriate solvent (e.g. 1,4-dioxane, water, or a mixture thereof),

- (k) for compounds of formula I in which R^1 represents C_{1-12} alkyl substituted by one or more substituents as defined above in respect of R^1 , which substituent(s) include a $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ group, reaction of a compound of formula XVIII,



- wherein R^{1a} represents C_{1-12} alkylene, which group is optionally substituted by one or more substituents as defined above in respect of R^1 , and R^2 , R^4 , R^{9b} , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as hereinbefore defined, with a compound of formula XIX,



- wherein R^{9d} and L^2 are as hereinbefore defined, for example under conditions that are known to those skilled in the art (e.g. at ambient temperature (such as from 15 to 30°C) in the presence of a suitable base (such as triethylamine, potassium carbonate or sodium hydrogencarbonate) and an appropriate solvent (such as DCM, $CHCl_3$, acetonitrile, DMF, THF, toluene, or mixtures thereof),

20

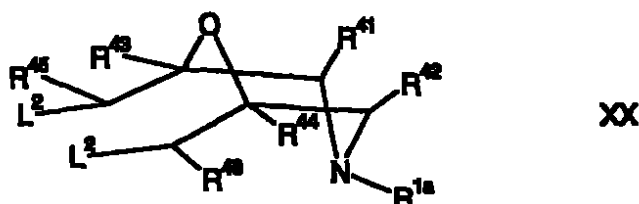
- (l) for compounds of formula I in which R^1 represents C_{1-12} alkyl substituted by one or more substituents as defined above in respect of R^1 , which substituent(s) include a $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ or $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ group, reaction

of a compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula XIXA or XIXB,

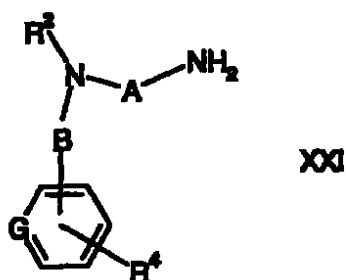


- 5 wherein L^1 , R^{1a} , R^{9b} , R^{9c} and R^{9d} are as hereinbefore defined, for example under conditions that are known to those skilled in the art (e.g. at ambient temperature to reflux in the presence of a suitable base (such as triethylamine, potassium carbonate or sodium hydrogencarbonate) and an appropriate solvent (such as DCM, $CHCl_3$, acetonitrile, DMF, THF, toluene, or mixtures thereof),

(m) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ or $-S(O)_2R^{9a}$, reaction of a compound of formula XX,



- 15 wherein R^{1a} represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ or $-S(O)_2R^{9a}$ and R^{5d} , R^7 , R^{8a} , R^{9a} , R^{41} to R^{46} and L^2 are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXI,



- wherein R^2 , R^4 , A, B and G are as hereinbefore defined, for example at between room and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydrogencarbonate or potassium carbonate) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile),

(n) for compounds of formula I which are oxabispidine-nitrogen *N*-oxide derivatives, oxidation of the corresponding oxabispidine nitrogen of a corresponding compound of formula I, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. *m*CPBA), for example at 0°C in the presence of a
 5 suitable organic solvent (e.g. dichloromethane),

(o) for compounds of formula I which are C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a oxabispidine nitrogen, reaction, at the oxabispidine nitrogen, of a corresponding
 10 compound of formula I with a compound of formula XXII,



XXII

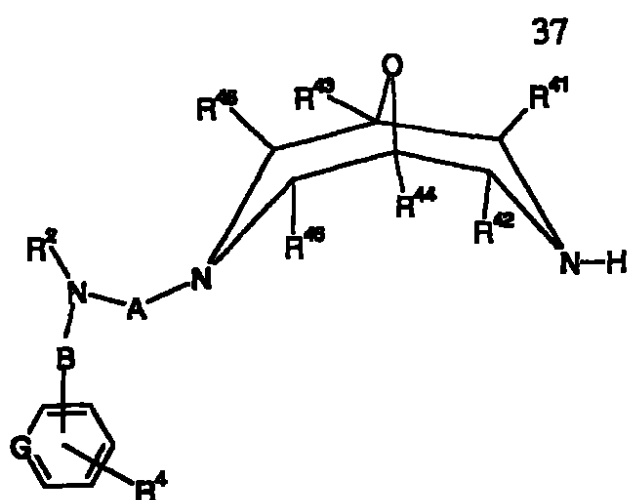
wherein R²⁵ represents C₁₋₄ alkyl and L⁴ is a leaving group such as halo, alkanesulfonate or arenesulfonate, for example at room temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. *N,N*-dimethylformamide),
 15 followed by purification (using e.g. HPLC) in the presence of a suitable counter-ion provider (e.g. NEt₄OAc),

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

20

(p) introduction of one or more (further) R⁴ substituents to the aromatic ring using techniques well known to those skilled in the art (e.g. chlorination),

(q) for compounds of formula I in wherein R¹ represents C₁₋₁₂ alkylene, which
 25 group is optionally substituted by one or more substituents as defined above in respect of R¹, reaction of a compound of formula II

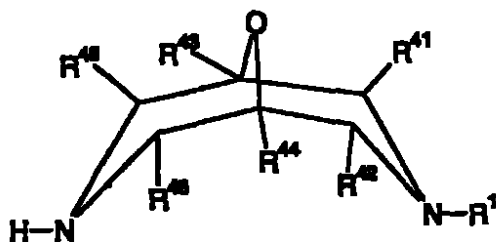


II

wherein R^2 , R^4 , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as hereinbefore defined, with the appropriate aldehyde, for example under conditions that are known to those skilled in the art (e.g. at room temperature, such as from 15 to 30°C) in the presence of a reducing agent (such as sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or similar compounds) and an appropriate solvent (such as 1,2-dichloroethane, dichloroethane, methanol, ethanol or mixtures thereof),

(r) reaction of a compound with formula VII

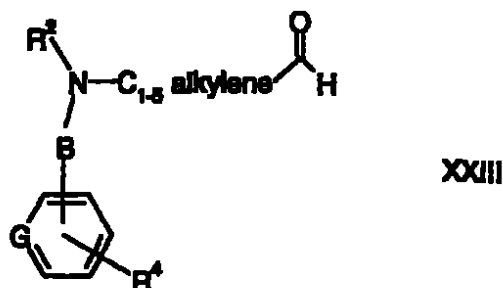
10



VII

wherein R^1 and R^{41} to R^{46} are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXIII

15



wherein R^2 , R^4 , B and G are as hereinbefore defined, for example under conditions that are known to those skilled in the art (e.g. at room temperature, such as from 15 to 30°C) in the presence of a reducing agent (such as sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or similar hydride donating compounds) and an appropriate solvent (such as 1,2-dichloroethane, dichloroethane, methanol, ethanol or mixtures thereof), or

(s) deprotection of a protected derivative of a compound of formula I as defined above.

Compounds of formulae II, IV, VII, VIII, IX, X, XIII, XV, XVIII, XX and XXI may be prepared according to or by analogy with the procedures described or referred to in WO 01/28992, WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 and WO 02/83691, the disclosures of which documents are hereby incorporated by reference.

Compounds of formulae III, V, VI, XI, XII, XIV, XVI, XVII, XIX, XIXA, XIXB, XXII and derivatives thereof, are either commercially available, are known in the literature, or may be obtained either by analogy with the processes described herein, or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard techniques, from readily available starting materials using appropriate reagents and reaction conditions

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

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

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

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

Functional groups which it is desirable to protect include hydroxy, amino and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl and diarylalkylsilyl groups (e.g. *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl and alkylcarbonyl groups (e.g. methyl- and ethylcarbonyl groups). Suitable protecting groups for amino include benzyl, sulfonamido (e.g. benzenesulfonamido), *tert*-butoxycarbonyl, 9-fluorenyl-methoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl. Suitable protecting groups for amidino and guanidino include benzyloxycarbonyl. Suitable protecting groups for carboxylic acid include C₁₋₆ alkyl or benzyl esters

The protection and deprotection of functional groups may take place before or after any of the reaction steps described heretofore. Protecting groups may be removed in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art and as described hereinafter.

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

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

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

the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Moreover, certain compounds of formula I may act as prodrugs of other compounds of formula I.

5

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

Some of the intermediates referred to hereinbefore are novel. According to a further aspect of the invention there is thus provided: (a) a compound of formula II, as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof, (b) a compound of formula IV, or a protected derivative thereof, (c) a compound of formula VIII, or a protected derivative thereof; (d) a compound of formula IX, or a protected derivative thereof; (e) a compound of formula X, or a protected derivative thereof; (f) a compound of formula XIII, or a protected derivative thereof; (g) a compound of formula XV, or a protected derivative thereof, provided that A is interrupted by $-S(O)_2N(R^{18a})-$ or $-N(R^{18b})S(O)_2-$ and/or B represents $-Z^1-[C(O)]_nC(H)(R^{19a})-$, $-Z^2-[C(O)]_nN(R^{19b})-$, $-Z^2-N(R^{18b})S(O)_2-$ or $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})-$, wherein R^{19a} is other than H and R^{19b} is other than H or C_{1-6} alkyl, (h) a compound of formula XVIII, or a protected derivative thereof, and (i) a compound of formula XXI, or a protected derivative thereof.

Medical and pharmaceutical use

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

5

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

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

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

15

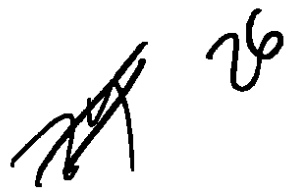
The compounds of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of cardiac diseases, or in indications related to cardiac diseases, in which arrhythmias are believed to play a major role, including ischaemic heart disease, sudden heart attack, myocardial infarction, heart failure, cardiac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

20

In the treatment of arrhythmias, compounds of the invention have been found to selectively delay cardiac repolarization and increase refractoriness.

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 therapeutically effective amount of a compound of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.



Pharmaceutical preparations

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

The compounds of the invention may also be combined with any other drugs
useful in the treatment of arrhythmias and/or other cardiovascular disorders
15 In particular the compounds of the invention may be combined with an anti-
coagulant.

When used herein, the term "an anticoagulant" includes references to one a
substance selected from the group consisting of aspirin, warfarin, enoxaparin,
20 heparin, low molecular weight heparin, cilostazol, clopidogrel, ticlopidine,
tirofiban, abciximab, dipyridamole, plasma protein fraction, human albumin,
low molecular weight dextran, hetastarch, reteplase, alteplase, streptokinase,
urokinase, dalteparin, filgrastin, immunoglobulin, ginkgolide B, hirudins,
foropafant, roceparant, bivalirudin, dermatan sulfate mediolanum, eptilibatide,
25 tirofiban, thrombomodulin, abciximab, low molecular weight dermatan sulfate-
opocrin, eptacog alfa, argatroban, fondaparinux sodium, tifacogin, lepirudin,
desirudin, OP2000, roxifiban, pamaparin sodium, human hemoglobin
(Hemosol), bovine hemoglobin (Biopure), human hemoglobin (Northfield),
antithrombin III, RSR 13, heparin-oral (Emisphere) transgenic antithrombin

III, H37695, enoxaparin sodium, mesoglycan, CTC 111, bivalirudin, and any derivatives and/or combinations thereof

Particular anticoagulants that may be mentioned include aspirin and warfarin.

5

The term "an anticoagulant" also includes references to thrombin inhibitors. Thrombin inhibitors that may be mentioned include low molecular weight thrombin inhibitors. The term "low molecular weight thrombin inhibitors" will be understood by those skilled in the art, and includes references to any composition of matter (e.g. chemical compound) that inhibits thrombin to an experimentally determinable degree (as determined by in vivo and/or in vitro tests), and which possesses a molecular weight of below about 2,000, preferably below about 1,000.

15 Preferred low molecular weight thrombin inhibitors include low molecular weight peptide-based, amino acid-based, and/or peptide analogue-based, thrombin inhibitors, as well as derivatives thereof.

The term "low molecular weight peptide-based, amino acid-based, and/or peptide analogue-based, thrombin inhibitors" will be well understood by one skilled in the art to include references to low molecular weight thrombin inhibitors with one to four peptide linkages, and includes those described in the review paper by Claesson in Blood Coagul. Fibrin. 5, 411 (1994), as well as those disclosed in

25 US Patent No 4,346,078, International Patent Applications WO 93/11152, WO 93/18060, WO 93/05069, WO 94/20467, WO 94/29336, WO 95/35309, WO 95/23609, WO 96/03374, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 96/25426, WO 96/32110, WO 97/01338, WO 97/02284, WO 97/15190, WO 97/30708, WO 97/40024, WO 97/46577, WO 98/06740, WO 97/49404, WO 97/11693,

WO 97/24135, WO 97/47299, WO 98/01422, WO 98/57932, WO 99/29664,
WO 98/06741, WO 99/37668, WO 99/37611, WO 98/37075, WO 99/00371,
WO 99/28297, WO 99/29670, WO 99/40072, WO 99/54313, WO 96/31504,
WO 00/01704 and WO 00/08014, and European Patent Applications 648 780,
5 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002,
364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 and 623 596, the
disclosures in all of which documents are hereby incorporated by reference.

10 In the present application, derivatives of thrombin inhibitors include chemical
modifications, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or
inactive, and pharmaceutically acceptable salts and solvates, such as hydrates,
of any of these, and solvates of any such salt.

15 Preferred low molecular weight peptide-based thrombin inhibitors include
those known collectively as the "gatrans". Particular gatrans which may be
mentioned include $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag-H}$ (known as inogatran) and
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (known as melagatran) (see International
Patent Application WO 93/11152 and WO 94/29336, respectively, and the
lists of abbreviations contained therein)

20

International Patent Application WO 97/23499 discloses a number of
compounds which have been found to be useful as prodrugs of thrombin
inhibitors. Said prodrugs have the general formula

25 $\text{R}_a\text{OOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-R}_b$

wherein R_a represents H, benzyl or C1-10 alkyl, R_b (which replaces one of the
hydrogen atoms in the amido unit of Pab-H) represents OH, OC(O)R_c or

C(O)OR_d, R_c represents C₁₋₁₇ alkyl, phenyl or 2-naphthyl and R_d represents C₁₋₁₂ alkyl, phenyl, C₁₋₃ alkylphenyl, or 2-naphthyl. Preferred compounds include R_aOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH, wherein R_a represents benzyl or C₁₋₁₀ alkyl, e.g. ethyl or isopropyl, especially EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-
5 OH The active thrombin inhibitors themselves are disclosed in WO 94/29336

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

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.005 to 50.0 mg/kg body weight at oral administration and about 0.005 to 15.0 mg/kg body weight at parenteral
15 administration. Preferable ranges of daily doses of the compounds of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.005 to 20.0 mg/kg body weight at oral administration and about 0.005 to 5.0 mg/kg body weight at parenteral administration.

20 The compounds of the invention have the advantage that they are effective against cardiac arrhythmias

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

have other useful pharmacological properties over, compounds known in the prior art.

Biological Tests

5

Test A

Primary Electrophysiological Effects In Anaesthetised Guinea Pigs

Guinea pigs weighing between 500 and 1000 g were used. The animals were housed for at least one week before the experiment and had free access to food and tap water during that period.

10

Anaesthesia was induced by an intraperitoneal injection of pentobarbital (50 to 60 mg/kg) and catheters were introduced into one carotid artery (for blood pressure recording and blood sampling) and into one jugular vein (for drug infusions). Needle electrodes were placed on the limbs for recording of ECGs (lead II). A thermistor was placed in the rectum and the animal was placed on a heating pad, set to a rectal temperature of between 37.5 and 38.5°C.

15

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

20

The left ventricular epicardium was exposed by a left-sided thoracotomy, and a custom-designed suction electrode for recording of the monophasic action potential (MAP) was applied to the left ventricular free wall. The electrode was kept in position as long as an acceptable signal could be recorded, otherwise it was moved to a new position. A bipolar electrode for pacing was

25

clipped to the left atrium. Pacing (1 ms duration, twice the diastolic threshold) was performed with a custom-made constant current stimulator. The heart was paced at a frequency just above the spontaneous sinus rate during 30 s every fifth minute throughout the study.

5

The MAP signal, the blood pressure signal and the lead II ECG were collected (the sampling frequency was 1000 Hz and each sampling period 10 s) on a personal computer during the last 10 s of each 30 s pacing sequence and the last 10 s of the following min of sinus rhythm. The signals were processed using a custom-designed computer program (PharmLab v 4.0).

10

The test procedure consisted of two basal control recordings, 3 minutes apart, during both pacing and sinus rhythm. After the second control recording, the first dose of the test substance was infused in a volume of 0.2 mL/kg into the jugular vein catheter for 30 seconds. Three minutes later, pacing was started and a new recording was made. Five minutes after the previous dose, the next dose of test substance was administered. Six to ten consecutive doses were given during each experiment.

15

20 Data analysis

25

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

32/29

The mean of the two control recordings was set to zero and the effects recorded after consecutive doses of test substance were expressed as percentage changes from this value. By plotting these percentage values against the cumulative dose administered before each recording, it was possible to construct dose-response curves. In this way, each experiment generated three dose-response curves, one for MAP duration, one for AV-conduction time and one for the sinus frequency (RR interval). A mean curve of all experiments performed with a test substance was calculated, and potency values were derived from the mean curve. All dose-response curves in these experiments were constructed by linear connection of the data points obtained. The cumulative dose prolonging the MAP duration by 10% from the baseline was used as an index to assess the class III electrophysiological potency of the agent under investigation (D_{10}).

15

Test B

Rb⁺-efflux assay for detection of HERG channel blockers

The human ether-a-go-go related gene (HERG) encodes the voltage-gated K⁺ channel underlying the cardiac rapid delayed rectifier current I_{Kr} . The IC₅₀ value for HERG channel blockade was determined using a high throughput functional assay based on depolarisation-induced Rb⁺-efflux from Chinese hamster ovary cells stably expressing the HERG-channel.

Cells were grown in Ham F12 (Life Technologies 31765-027) supplemented with 10% FBS and 0.6 mg/mL hygromycin B and were routinely passaged twice-weekly. For experimental studies, cells were plated at a density of 15,000 cells/well in Falcon, 384-well tissue culture-treated black-walled

clear-bottomed plates and were thereafter incubated overnight at 37°C in a cell culture incubator

Following incubating overnight, cell plates were washed and a Rb⁺-Load
5 buffer (a physiological buffer containing Rb⁺) was added. Cell plates were then incubated for 3 hours and were thereafter washed. Following this wash, the test compounds were added. The cell plates were then incubated for another 10 minutes and, following this incubation period, external K⁺
10 concentration was increased in order to depolarize the cells and activate HERG channels. After a ten minute exposure period to the increased K⁺ concentration, supernatants were transferred to new microplates for subsequent determination of Rb⁺ content, using Atomic Absorption Spectrometry analysis

15 The basal Rb⁺ efflux (content of Rb⁺ (mg/L) in supernatants of wells receiving only wash buffer) was defined as 100% inhibition and the stimulated Rb⁺ efflux (content of Rb⁺ (mg/L) in supernatants of wells exposed only to increased external potassium concentration) was defined as 0% inhibition.

20

Compound activity was expressed as

$$100 \times \left[1 - \frac{A - B}{C - B} \right]$$

A Rb⁺ content in wells receiving test compound +increased external K⁺

B Basal Rb⁺ efflux

25 C Stimulated Rb⁺ efflux.

The invention is illustrated by way of the following examples.

Examples

7730

General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on one of the following instruments MUX(8)-LCT, ZQ Massspectrometer and Quattro micro, all from Waters Micromass

5 LC-MS

Separation was performed using Agilent 1100 Series Modules or Waters 1525 pump on a ACT (Advanced Chromatography Technologies) ACE C8 3 x 50 mm 3µm with gradient elution.

Samples were injected using Waters 2700 Sample Manager

10 Mobile phases

Generic gradients were applied from 5% to 95% acetonitrile

Buffers containing 10 mM ammonium acetate or 5 mM ammonium formate / 5 mM formic acid were used.

The mass spectra were recorded with a Waters ZQ2000 or Waters ZMD
15 equipped with an electrospray interface, switching positive and negative ionization mode UV spectra were collected by a Agilent 1100 PDA or Waters 2996 DAD and the evaporative light scattering (ELS) signal by a Sedere Sedex 55 or 75

Data collection and evaluation were performed using the MassLynx
20 software.

¹H NMR and ¹³C NMR measurements were performed on a BRUKER ACP 300 and Varian 300, 400, 500 and 600 Mercury, Unity plus and Inova spectrometers, operating at ¹H frequencies of 300, 400, 500 and 600 MHz
25 respectively and at ¹³C frequencies of 75.4, 100.6, 125.7 and 150.9 MHz respectively

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

5 Synthesis of Intermediates

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

Preparation A

10 Methanesulfonic acid 2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonyl-amino]ethyl ester

(i) 3-(4-Cyanophenyl)acrylic acid ethyl ester

To a solution of 4-bromobenzonitrile (50 g, 0.275 mol) and ethyl acrylate
15 (35.4 g, 0.412 mol) in dry DMF (250 mL), palladium acetate (0.61 g, 0.0027 mol), tris-*o*-tolylphosphine (3.34 g, 0.011 mol) and triethylamine (57.3 mL, 0.412 mol) were added and refluxed at 95-100°C for 2 h under an argon atmosphere. The reaction was quenched by adding water (250 mL) and extracted with ether (3 X 250 mL). The combined extract was washed
20 with 1.5 N HCl (250 mL), water and brine and dried over sodium sulfate (anhydrous). Solvent evaporation under reduced pressure and purification by column chromatography over neutral alumina, using ethyl acetate in petroleum ether as eluent, yielded 55 g (90%) of the sub-title compound as an off-white solid.

25

(ii) 3-(4-Cyanophenyl)propionic acid ethyl ester

Pd/C (5 g, 10%) was added to a solution of 3-(4-cyanophenyl)acrylic acid ethyl ester (50 g, 0.25 mol, see step (i) above) in dry ethyl acetate (500 mL) under a nitrogen atmosphere, followed by triethylamine (50.3 g, 0.5 mol)

53

and formic acid (57.2 g, 1.24 mol) The mixture was refluxed overnight under a nitrogen atmosphere. After the completion of the reaction (monitored by TLC), the mixture was filtered and the filtrate then washed with water, 5% NaHCO₃ solution and brine, before being dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure yielded 50 g (99%) of the sub-title compound as a pale yellow oil.

(iii) 4-(3-Hydroxypropyl)benzonitrile

To a solution of LiBH₄ (14 g, 0.65 mol) in dry ether (400 mL) was added 3-(4-cyanophenyl)propionic acid ethyl ester (50 g, 0.249 mol, see step (ii) above), followed by methanol (27 mL) dropwise. The reaction mixture was refluxed for 3h. After completion (monitored by TLC), the reaction was quenched by adding cold, saturated ammonium chloride solution (100 mL), followed by water (300 mL). The layers were then separated. The aqueous layer was extracted with ether (2 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine. After drying over anhydrous sodium sulfate, the organic layer was concentrated to give the crude product. This crude product was purified by column chromatography over silica gel, using ethyl acetate in petroleum ether as eluent. This yielded 16.5 g (42%) of the sub-title compound as a pale yellow liquid.

(iv) 4-(3-Bromopropyl)benzonitrile

To a solution of 4-(3-hydroxypropyl)benzonitrile (13 g, 0.081 mol, see step (iii) above) and triphenylphosphine (42.3 g, 0.16 mol) in DCM (150 mL) was added, dropwise at 0-5°C, a solution of CBr₄ (53.5 g, 0.16 mol) in DCM (100 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated and the product was purified by column chromatography over silica gel, using petroleum ether in

54

ethyl acetate as eluent, to yield 12.5 g (69%) of the sub-title compound as a yellow liquid.

(v) 4-[3-(2-Hydroxyethylamino)propyl]benzonitrile

5 To a solution 4-(3-bromopropyl)benzonitrile (8 g, 0.0357 mol, see step (iv) above) in dry acetonitrile (150 mL) were added anhydrous K_2CO_3 (7.4 g, 0.0535 mol) and ethanolamine (10.9 g, 0.179 mol). The resulting reaction mixture was then stirred overnight at room temperature, after which it was filtered and concentrated. The crude product thus obtained was purified by
10 column chromatography over silica gel, using methanol in chloroform as eluent, to yield 4.2 g (57.5%) of the sub-title compound as a pale yellow solid.

15 (vi) Methanesulfonic acid 2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonyl-amino]ethyl ester

To a solution of 4-[3-(2-hydroxyethylamino)propyl]benzonitrile (4 g, 0.0196 mol, see step (v) above) in dry DCM (80 mL) were added, at 0-5°C, triethylamine (5.9 g, 0.0588 mol) and mesyl chloride (5.6 g, 0.049 mol). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 30 min, after
20 which the reaction was quenched by addition of water (50 mL). The resulting aqueous layer was extracted with DCM (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine. Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was recrystallised from methanol to yield 4.2 g (62%) of the title compound as a white solid.

25

Preparation B

N-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]methanesulfonamide, hydrochloride salt

(1) 7-(2-([3-(4-Cyanophenyl)propyl]methanesulfonylamino)ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A mixture of 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.35 g, 0.01 mol, see WO 01/28992), methanesulfonic acid 2-
5 { [3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonylamino } ethyl ester (3.7 g, 0.01 mol, see Preparation A above) and anhydrous K₂CO₃ (2.1 g, 0.015 mol) in dry acetonitrile (70 mL) was stirred under nitrogen atmosphere at 55-60°C for 3 days. After filtration and concentration, the crude product was purified by column chromatography (silica gel 60-120 mesh, eluent:
10 petroleum ether-ethyl acetate, 50:50). Yield: 3.25 g (66%)

(11) N-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]methanesulfonamide, hydrochloride salt

7-(2-([3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonylamino)ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.8 g,
15 0.0095 mol, see step (1) above) was added to a saturated solution of HCl₁₀ in ethyl acetate (50 mL) and the resultant mixture was then stirred overnight. On completion of the reaction (as determined by TLC), ethyl acetate was decanted and the product was dried under high vacuum to give the title
20 compound. Yield: 1.5 g (54%)

Preparation C

N-(2-Bromoethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide

25 (1) 4-(2-Bromoethoxy)benzonitrile

Anhydrous potassium carbonate (233 g, 1.68 mol) was added to a solution of 4-hydroxybenzonitrile (100 g, 0.84 mol) in DMF (700 mL), and the resultant mixture was stirred for 1 h under a N₂ atmosphere. 1,2-Dibromoethane (362 mL, 4.2 mol) was added slowly to the reaction mixture, which

56

was then stirred at 55-60°C overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 x 750 mL). The combined organic layer was washed with water and then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 60-120 mesh, eluent: petroleum ether-ethyl acetate, 90:10). Yield, 60 g (32%).

(ii) 4-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethoxy]benzomitrile

4-(2-Bromoethoxy)benzomitrile (30 g, 0.133 mol, see step (i) above) and ethanolamine (48 mL, 0.78 mol) were mixed and refluxed, under a nitrogen atmosphere, at about 120°C for 3 h. The reaction was quenched by addition of a sodium hydroxide solution to the mixture. The sub-title compound was extracted using DCM (2 x 250 mL), which was dried over anhydrous sodium sulfate and then concentrated. Yield, 13.1 g (48%).

15 (iii) Methanesulfonic acid 2-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonyl-amino]ethyl ester

To a solution of 4-[2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy]benzomitrile (14 g, 0.068 mol, see step (ii) above) in dry DCM (200 mL) was added triethylamine (28.4 mL, 0.2 mol), followed by methanesulfonyl chloride (13 mL, 0.17 mol) at 0-5°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After completion of the reaction (by TLC), water (250 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with water. After concentration, the crude product was further purified by column chromatography (silica gel, 60-120 mesh, eluent: chloroform-methanol, 98.5:1.5). Yield, 18.2 g (74%).

(iv) N-(2-Bromoethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide

57

To a solution of methanesulfonic acid 2-([2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-methanesulfonylamino)ethyl ester (10 g, 0.028 mol, see step (iii) above) in dry acetone (100 mL), was added lithium bromide (4.8 g, 0.055 mol). The reaction mixture was added refluxed overnight under a nitrogen atmosphere, before being filtered and concentrated to give the title compound. Yield: 10 g (97%).

Preparation D

Toluene-4-sulfonic acid 2-[1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]ureido]ethyl ester

10

(i) N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-hydroxyethyl)urea

To a solution of 4-[2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy]benzonitrile (5 g, 0.0242 mol, see Preparation C(ii) above) in dioxane (65 mL) and water (65 mL) was added, at rt, potassium cyanate (4.92 g, 0.0606 mol), followed by acetic acid (4.36 g, 0.0726 mol). The reaction mixture was then stirred at rt overnight, before being concentrated under reduced pressure. The resulting residue was partitioned between water and dichloromethane. The organic layer was separated, washed with water and brine, dried over sodium sulfate and then concentrated. The crude product was further purified by column chromatography. Yield: 3.5 g.

(ii) Toluene-4-sulfonic acid 2-[1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]ureido]ethyl ester

To a solution of intermediate 1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-1-(2-hydroxyethyl)urea (4.7 g, 0.0188 mol, see step (i) above) in dry THF (150 mL) was added *n*-butyllithium (18.89 mL, 1.1 M) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 h, after which a solution of freshly crystallised *p*-toluenesulfonyl chloride (4.3 g, 0.023 mol) in THF (50 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred at -78°C for a further

58

30 min, before being warmed to -30°C, and stirred for 2 h more. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, concentrated and the residue was recrystallised in ethyl acetate/hexane to yield the title compound as an off-white solid. Yield. 3.5 g

Preparation E

N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]urea

(i) 7-(2-{1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]ureido}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A mixture of toluene-4-sulfonic acid 2-{1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-ureido}ethyl ester (15 g, 0.0372 mol, 1.0 eq., see Preparation D above), 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (8.525 g, 0.0372 mol, 1.0 eq., see WO 01/28992), fused K₂CO₃ (7.7 g, 0.0558 mol, 1.5 eq.) and lithium bromide (9.6 g, 0.1116 mol, 3.0 eq.) in dry acetonitrile (350 mL) was heated to 40°C under N₂ for 4 days. The reaction was cooled to rt, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography over silica gel, using 3% methanol and DCM as eluent, to yield the sub-title compound as a white solid. Yield. 7 g, 40.9%

(ii) N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]urea

7-(2-{1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]ureido}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (6.44 g; see step (i) above) was added to a solution of HCl-saturated, dry dioxane (300 mL) at 0°C. The reaction was then stirred at rt for 1 hr. The resulting precipitate was filtered

under N₂, washed with dry ether and then dried under vacuum to provide the title compound Yield 6 g

Preparation F

5 Toluene-4-sulfonic acid 2-[1-[3-(4-cyanophenyl)propyl]ureido]ethyl ester

(i) 1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-1-(2-hydroxyethyl)urea

4-[3-(2-Hydroxyethylamino)propyl]benzonitrile (6.7 g, 0.0328 mol, see Preparation A(v) above) and urea (2 g, 0.0328 mol) were mixed and heated
10 at 130°C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and water was added. The resulting solid was filtered and dried to give 5.9 g (72%) of the sub-title compound as a white solid.

(ii) Toluene-4-sulfonic acid 2-[1-[3-(4-cyanophenyl)propyl]ureido]ethyl ester
15 ester

1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-1-(2-hydroxyethyl)urea (5.9 g, 0.0238 mol, see step (i) above) was taken in dry pyridine (20 mL). Freshly prepared *p*-toluenesulfonyl chloride (4.9 g, 0.02627 mol) was then added portion-wise at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 3 h, after which ethyl
20 acetate was added (to remove pyridine from product) and the resulting solid was filtered. The product was then purified by column chromatography, using methanol in dichloromethane as the eluent, followed by crystallisation from isopropanol. This yielded 2.7 g (62%) of the title compound as a colourless, crystalline solid.

25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.76-7.70 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.75 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.0 (m, 2H),

60

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 163.46, 148.78, 144.13, 142.18, 133.91, 131.06, 130.34, 127.41, 120.34, 111.47, 70.52, 48.65, 46.13, 34.05, 29.20, 21.81

5 Preparation G

1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3,3-dimethyl-1-(2-oxoethyl)urea

(i) 1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-1-(2-hydroxyethyl)-3,3-dimethylurea

4-[2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethoxy}benzotriazole (5 g, 0.0242 mol, see
10 Preparation C, step (u) above) was taken in dry dichloromethane (50 mL)
and cooled to 0°C. Triethylamine (4 mL, 0.03 mol), followed by *N,N*-
dimethylcarbamoyl chloride (3.9 g, 0.03 mol), was added, and the reaction
mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture
was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic
15 layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The
solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column
chromatography using dichloromethane in methanol yielded 6 g of the sub-
title compound as pale yellow liquid.

20 (ii) 1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3,3-dimethyl-1-(2-oxoethyl)urea

Oxalyl chloride (6.3 g, 0.0497 mol) was added dropwise to a stirred solution
of DMSO (7.6 g, 0.094 mol) and dichloromethane (100 mL) at -78°C. After
stirring for 15 min at the same temperature, 1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-1-
(2-hydroxyethyl)-3,3-dimethylurea (6 g, 0.0325 mol, see step (i) above) in
25 dichloromethane was added and stirring continued for 3 h under a nitrogen
atmosphere. Triethylamine (16.4 mL, 0.1625 mol) was added dropwise and
the reaction mixture was then warmed slowly to -30°C. The reaction
mixture was quenched with an aqueous solution of citric acid, and the
resulting mixture extracted with dichloromethane. The organic layer was

61

washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure yielded 4.5 g of the crude title compound, which was used without further purification.

5 Preparation H

1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3,3-dimethyl-1-[2-(9-oxa-3,7-diaza-
bicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]urea

7-(2-{1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3,3-dimethylureido}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (6.5 g, see
10 Example 5 below) was taken in HCl in dioxane (50 mL) and stirred for 30 min. The reaction mixture was decanted and the solid was taken in a biphasic mixture of dichloromethane and aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated. Purification by column chromatography yielded 1.3 g of the
15 title compound as pale yellow solid.

Preparation I

Toluene-4-sulfonic acid 2-{1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-3-methylureido}-
ethyl ester

20

(i) 1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-1-(2-hydroxyethyl)-3-methylurea

4-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethoxy]benzotrile (1 g, 0.009 mol, see
Preparation C, step (ii) above) and *N,N'*-dimethylurea (0.43 g, 0.0049 mol)
were heated with stirring at 130°C for 4 h. The reaction was directly
25 purified by column chromatography to yield 0.7 g of the sub-title product as
an off white solid.

(ii) Toluene-4-sulfonic acid 2-{1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-3-methyl-
ureido}ethyl ester

62

To a well-stirred solution of 1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-1-(2-hydroxyethyl)-3-methylurea (6.6 g, 0.0257 mol, see step (i) above) in dry THF (70 mL) was added *n*-BuLi (2.85 N, 1.766 g, 0.0276 mol) at -78°C, dropwise under a nitrogen atmosphere. After stirring at the same temperature for 45 min, *p*-toluenesulfonyl chloride (5.25 g, 0.0276 mol) in dry THF was added (drop by drop) and the reaction mixture was then stirred at -40°C for 2 h. The reaction was quenched with 50 mL water and warmed to room temperature. The product was extracted with ethyl acetate, washed with brine solution and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure, followed by column chromatography over silica gel (using 15-25% methanol in chloroform) yielded 1.36 g of the title compound as a brown gummy liquid.

Preparation J

15 1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3-methyl-1-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]urea, hydrogen chloride salt

7-(2-{1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3-methylureido}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (920 mg, see Example 6 below) was dissolved in 10 mL of dry dioxane, to which was added 10 mL of dioxane saturated with HCl. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solid that formed was filtered, washed with dry diethyl ether and then dried under vacuum to yield 400 mg of the title compound as a yellow solid.

25 Preparation K

1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-3,3-dimethyl-1-(2-oxoethyl)urea

(i) 4-[3-(2-Hydroxyethylamino)propyl]benzonitrile

63

4-(3-Bromopropyl)benzotrile (20 g, 0.089 mol) in acetonitrile was added to a vigorously stirred mixture of ethanolamine (27.2 g, 0.447 mol) and potassium carbonate (18.5 g, 0.133 mol) in 300 mL of dry acetonitrile. Stirring was then continued at room temperature overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product thereby obtained was purified by column chromatography (using methanol in chloroform) to yield 15 g of the sub-title compound.

- 10 (n) 1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-1-(2-hydroxyethyl)-3,3-dimethylurea
N,N-Dimethylcarbamoyl chloride (3.9 g, 0.0368 mol) was added to a mixture of 4-[3-(2-hydroxyethylamino)propyl]benzotrile (5 g, 0.025 mol, see step (i) above) and triethylamine (3.7 g, 0.0368 mol) in dichloromethane (100 mL) at 0°C. Stirring was then continued at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure, followed by purification by column chromatography (using 4% methanol in dichloromethane) yielded 7 g of the sub-title compound as a pale yellow, gummy liquid.

- 25 (m) 1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-3,3-dimethyl-1-(2-oxoethyl)urea
Oxalyl chloride (4.84 g, 0.038 mol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (5.9 g, 0.0763 mol) and dichloromethane (100 mL) at -78°C. After 15 min at the same temperature, 1-[3-(4-cyanophenyl)propyl]-1-(2-hydroxyethyl)-3,3-dimethylurea (7 g, 0.0254 mol) in dichloromethane was added and stirring continued for 3 h under a nitrogen atmosphere. Triethylamine (12.8 g, 0.127 mol) was added (dropwise), and the reaction mixture was then warmed slowly to -30°C. The reaction mixture was

quenched with 10% citric acid (aq) and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated to yield 6.5 g of the crude title compound, which was used without further purification.

5

Preparation L

1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-3,3-dimethyl-1-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl)ethyl]urea, hydrogen chloride salt

7-(2-{1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-3,3-dimethylureido)ethyl)-9-oxa-3,7-di-
10 azabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (7.5 g; see
Example 7 below) was taken in dioxane (20 mL, saturated with HCl gas)
and stirred for 2h. The organic layer was decanted and the residue was
washed with dry diethyl ether and dried under vacuum to yield 3 g the title
compound as a pale yellow solid.

15

Preparation M

N-[2-[7-(4-Cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-
methanesulfonamide

20 (i) 7-(4-Cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic
acid *tert*-butyl ester

4-Cyanobenzyl bromide (2 g, 0.01 mol), 9-oxa-3,7-diaza-
bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.33 g, 0.01 mol,
see WO 01/28992) and potassium carbonate (3.52 g, 0.026 mol) were taken
25 in dry acetonitrile (25 mL) and stirred at 60°C overnight under a nitrogen
atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, filtered and the filtrate
concentrated under reduced pressure. The residue obtained thereby was
purified by column chromatography (using 5% ethyl acetate in petroleum
ether) to yield 2.6 g of the sub-title compound as a white solid.

4037

(ii) 4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl)benzotrile, hydrogen chloride salt

7-(4-Cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid
5 *tert*-butyl ester (2.2 g) was taken in dioxane (25 mL, saturated with HCl gas) and the reaction mixture stirred at room temperature for 3 h. The dioxane was decanted off the solid product, which was then washed with diethyl ether and dried under vacuum to yield 1.82 g of the sub-title compound as a white solid.

10

(iii) N-(2-Bromoethyl)methanesulfonamide

A suspension of 2-bromoethylamine hydrobromide salt (15 g, 0.0724 mol) in dichloromethane (220 mL) was treated with triethylamine (18.31 g, 0.181 mol) for 30 min. Into the resulting mixture was added, dropwise at
15 0°C, methanesulfonyl chloride (9.11 g, 0.0796 mol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h before being quenched with water. The organic layer was washed with water and then brine before being dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed by column chromatography over silica gel (using 2%
20 ethyl acetate in petroleum ether as eluent) gave 4.5 g of the sub-title compound as a pale yellow oil.

(iv) N-(2-[7-(4-Cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl)methanesulfonamide

25 4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl)benzotrile, hydrogen chloride salt (1 g, 3.1 mmol, see step (ii) above), *N*-(2-bromoethyl)methanesulfonamide (0.75 g, 3.72 mmol, see step (iii) above) and potassium carbonate (1.07 g, 7.75 mmol) were taken in dry acetonitrile (20 mL) and stirred for 15 min at rt under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture

was concentrated under reduced pressure and the residue obtained thereby was partitioned between water and dichloromethane. The organic layer was washed with water followed by brine and was then dried over sodium sulfate. Evaporation of the solvent followed by vacuum drying of the residue gave 0.9 g of the title compound as a brown solid.

Preparation N

N-Benzyl-N-[2-(9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-methanesulfonamide hydrochloride

10 (i) N-benzyl ethanolamine

A mixture of benzyl bromide (15 g, 0.0872 mol) and ethanol amine (26.5 g, 0.436 mol) was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction mixture was diluted with brine and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent
15 evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography over silica gel using 4 % methanol in dichloromethane as eluent to give N-benzyl ethanolamine (12 g) as a liquid.

(ii) Methanesulfonic acid 2-(benzyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl ester

20 Methanesulfonyl chloride (18.9 g, 0.1655 mol) was added dropwise at 0 °C to a solution of N-benzyl ethanolamine (10 g, 0.0662 mol, from step (i) above) and triethylamine (27.6 ml, 0.1987 mol) in dichloromethane (100 ml). The reaction mixture was stirred at RT for 3 h under nitrogen atmosphere and partitioned between water and dichloromethane. The
25 organic layer was separated, washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography over silica gel using 3 % methanol in dichloromethane, as eluent to give the sub-title compound (12 g) as a solid.

(iii) 7-[2-(Benzyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester

A suspension of methanesulfonic acid 2-(benzyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl ester (4 g, 0.0130 mol, from step (ii) above), 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3 g, 0.013 mol, see WO 01/28992), dry K₂CO₃ (3.6 g, 0.026 mol) and lithium bromide (2.2 g, 0.026 mol) in dry acetonitrile (50 ml) was stirred at 60 °C overnight under N₂. The reaction mixture was filtered and filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica gel using 4 % methanol in dichloromethane as eluent to yield (5 g) of the sub-title compound as a solid.

(iv) N-Benzyl-N-[2-(9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-methanesulfonamide hydrochloride

7-[2-(Benzyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5 g, 0.011 mol, from step (iii) above) was taken in 20 ml of dioxane (saturated with HCl gas) and stirred for 30 min at room temperature. The precipitated solid was filtered, washed with dry ether and dried under vacuum to yield (3 g) of the title compound as an off white solid.

Preparation O

Methanesulfonic acid 2-(methanesulfonyl-phenethyl-amino)-ethyl ester

25 (i) 2-Phenethylamino-ethanol

A mixture of ethanolamine (10 g, 0.162 mol) and 1-phenylethyl bromide (5 g, 0.027 mol) was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction mixture was partitioned between water and dichloromethane. Organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The

residue was purified by column chromatography over silica gel using 3 % methanol in dichloromethane to afford (2.5 g) of desired product as a solid.

(ii) Methanesulfonic acid 2-(methanesulfonyl-phenethyl-amino)-ethyl ester

- 5 Methanesulfonyl chloride (4.3 g, 0.037 mol) was added dropwise at 0 °C to a well stirred solution of 2-phenethylamino-ethanol (2.5 g, 0.015 mol, from step (i) above) and triethylamine (4.6 g, 0.045 mol) in dry dichloromethane (50 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and quenched with water. The reaction mixture was extracted with
10 dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography over silica gel using 3 % methanol in dichloromethane as eluent to yield (3 g) of compound as a solid.

15 Preparation P

Methanesulfonic acid 2-[methanesulfonyl-(2-phenoxy-ethyl)-amino]-ethyl ester

(i) (2-Bromo-ethoxy)-benzene

- A suspension of phenol (5 g, 0.053 mol), 1,2-dibromomethane (60 g, 0.319
20 mol) and K₂CO₃ (22 g, 0.16 mol) in dry acetonitrile (100 ml) was stirred at 60 °C overnight under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered and the solvent concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica gel using 10 % ethyl acetate in petroleum ether as eluent to yield (10 g) of the sub-title compound
25 as a solid.

(ii) 2-(2-Phenoxy-ethylamino)-ethanol

A mixture of ethanolamine (18.2 g, 0.298 mol) and (2-Bromoethoxy)-benzene (10 g, 0.0497 mol, from step (i) above) was stirred at 120 °C for 3

h The reaction mixture was partitioned between water and dichloromethane. Organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Residue was purified by column chromatography over silica gel using 4 % methanol in dichloromethane to afford (3.8 g) of the sub-title compound as a solid.

(ii) Methanesulfonic acid 2-[methanesulfonyl-(2-phenoxy-ethyl)-amino]-ethyl ester

Methanesulfonyl chloride (5.5 g, 0.058 mol) was added dropwise by at 0 °C to a well stirred solution of 2-(2-phenoxy-ethylamino)-ethanol (3.5 g, 0.0193 mol, from step (i) above) and triethylamine (5.85 g, 0.058 mol) in dry dichloromethane (50 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and quenched with water. The compound was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography over silica gel using 2 % methanol in dichloromethane as eluent to yield (4 g) of the title compound as a yellow solid.

20 Preparation Q

Trifluoro-methanesulfonic acid 2-(benzyl-trifluoromethanesulfonyl-amino)-ethyl ester

(i) Triflic anhydride (11.18 g, 6.5 ml, 39 mmol) dissolved in 90 ml of DCM was added drop by drop to a well stirred solution of N-benzyl ethanol amine (2 g, 13.2 mmol) and diisopropylethyl amine (5.1 g, 6.9 ml, 39.7 mmol) in dichloromethane (160 ml) at 0 °C and stirred at room temperature for 1 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was quenched with water and extracted with dichloromethane. Organic layer was washed with water

and dried under sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure afforded 500 mg of the title compound as a an oil

Preparation R

5 Toluene-4-sulfonic acid 2-(1-benzyl-3-methyl-ureido)-ethyl ester

(i) 1-Benzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3-methyl-urea

A mixture of N-benzyl ethanolamine (3 g, 0 0198 mol) and N, N'-dimethyl urea was stirred at 130 °C overnight. The reaction mixture was cooled to RT and the crude product was purified by column chromatography over silica
10 gel using 3 % methanol in dichloromethane as eluent to yield 3.5 g of the sub-title compound as a liquid.

(ii) Toluene-4-sulfonic acid 2-(1-benzyl-3-methyl-ureido)-ethyl ester

nBuLi (2 8 N, 1 01 g, 0 0157 mol) was added at -78 °C to a solution of 1-
15 benzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3-methyl-urea (3 g, 0 0143 mol, from (i) above) in 30 ml of dry THF and stirred at same temperature for 30 min under nitrogen atmosphere. P-Toluenesulfonyl chloride (3 g, 0 0157 mol) in 20 ml of dry THF was added dropwise at -78 °C and stirred for 3 h under nitrogen atmosphere. The reaction was quenched with methanol and solvent
20 evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel using 12 % methanol in dichloromethane as eluent to yield 2.5 g of the title compound as a solid.

Preparation S

25 Ethanesulfonic acid 2-(benzyl-ethanesulfonyl-amino)-ethyl ester

Ethanesulfonyl chloride (2.1 g, 16 6 mmol) was added dropwise at 0 °C to a well-stirred solution of N-benzyl ethanolamine (1 g, 6 6 mmol) and triethylamine (2.8 ml, 19 mmol) in dry dichloromethane (10 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with

water The compound was extracted with dichloromethane, the organic layer was washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure, followed by column chromatography over silica gel using 2 % methanol in chloroform as eluent afforded (0.8 g) of the title compound as a liquid.

Examples

Example 1

N-[2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-*N*-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]urea

3-Benzyl-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane (0.18 g, 0.82 mmol, see WO 01/28992) and toluene-4-sulfonic acid 2-[1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-ureido]ethyl ester (0.50 g, 1.24 mmol, see Preparation D above) were mixed in dry acetonitrile (15 mL) and stirred at 60°C overnight. DCM (10 mL) was added, together with 0.5 g of PS-NCO (polymer-supported isocyanate)

The mixture was stirred for 2 h, then filtered and evaporated. The crude product was put on a SCX-II (cat ion exchanger)-plug, which plug was then eluted with DCM/MeOH (NH₃-saturated), 80:20. The product was further purified on a Horizon prep column (40 g, A. DCM(1%MeOH), B.

DCM/MeOH(NH₃-sat.), 80:20 Gradient 0-30% B over 1080 mL) The product was then further purified by prep HPLC and finally extracted with DCM/Na₂CO₃ (aq.) to give 193 mg (51.9%) of the title compound.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 161.5, 136.2, 134.3, 129.9, 128.6, 127.7, 119.3, 115.3, 104.4, 68.6, 67.9, 64.2, 61.4, 57.3, 56.1, 49.2, 48.7

Example 2

N-[2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-*N*-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide, tartaric acid salt

Methanesulfonic acid 2-([2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonyl-amino)ethyl ester (0.60 g, 1.65 mmol, see Preparation C(III) above) and 3-benzyl-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane (0.36 g, 1.65 mmol, see WO 01/28992) were mixed in acetonitrile (12 mL). The resulting solution was divided into 3 equal parts, which were put in microwave vessels. K_2CO_3 (0.11 g, 0.46 mmol) was added to each vessel and the reaction was run in the microwave reactor for 10 minutes at 160°C. The reaction mixtures were filtered, combined and then put on a 5 g SCX-plug. The plug was washed with DCM, acetonitrile and DCM:MeOH (80:20) until all (relatively) apolar material had been eluted. The product was then eluted with DCM:MeOH(NH_3 -satd.) 80:20. Analysis by ^1H NMR showed residual oxabispidine starting material, and so the product was dissolved in DCM (30 mL) and 300 mg of polymer-supported isocyanate was added. The resulting mixture was then stirred overnight. Filtration and evaporation gave 450 mg of the pure, free base product. This product was then dissolved in ethanol, to which was added 1 equivalent (148.6 mg) of tartaric acid. The resulting mixture was evaporated and dissolved in water. Freeze-drying overnight then gave 623 mg (59%) of the title compound as a colourless powder. ^{13}C NMR (free base, 100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 161.7, 137.7, 134.3, 129.3, 128.5, 127.3, 119.2, 115.3, 104.8, 68.6, 67.6, 63.8, 59.0, 56.6, 56.4, 47.0, 44.9, 39.3.

Example 3

N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-[2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl]methanesulfonamide

(i) 7-[2-([2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonylamino)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester

To a suspension of *N*-(2-bromoethyl)-*N*-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide (6 g, 0.019 mol, see Preparation C above) and anhydrous potassium carbonate (3.6 g, 0.026 mol) in dry acetonitrile (100 mL) was added 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (4.35 g, 0.019 mol, see WO 01/28992), and the resultant mixture was then stirred at 50-55°C overnight. After completion of the reaction (as determined by TLC), the mixture was filtered and concentrated. The crude product was further purified by column chromatography (silica gel 60-120 mesh, eluent: chloroform-methanol, 99:1). Yield: 4.2 g (46%).

10

(ii) *N*-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-*N*-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]methanesulfonamide

To a saturated solution of HCl₆₀ in dioxane (100 mL) was added 7-(2-([2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonylamino)ethyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.5 g, 0.0070 mol, see step (i) above), after which the reaction was stirred for 1 h. On completion of the reaction (as determined by TLC), dioxane was decanted and product (semi-solid) dissolved in methanol (25 mL). After concentrating the methanol, dry ether (50 mL) was added and the solvent was again concentrated. This was repeated twice and finally the product was dried under high vacuum. Yield: 3.0 g (99%).

(iii) *N*-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-*N*-[2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl]methanesulfonamide

N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-*N*-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]methanesulfonamide (0.079 g, 0.2 mmol, see step (ii) above) and 1-bromomethyl-4-fluorobenzene (0.040 g, 0.21 mmol) and K₂CO₃ (0.041 g, 0.3 mmol) were mixed in a microwave vessel and then heated in the microwave reactor for 15 min at 160°C. The mixture was filtered and put

25

74

on a SCX-II plug. The plug was washed with DCM, acetonitrile, DCM/MeOH (80:20), after which the product was eluted with DCM MeOH(NH₃-satd.), 80:20. The product was purified on a 9 g Horizon prep chromatography column (A.DCM(1%MeOH), B.DCM/MeOH(NH₃-satd.), 80:20. Gradient 0-25% B, 270 mL (9 mL fractions)), which gave 63 mg (62.7%) of the title compound.

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 159.1, 158.6, 131.8, 130.9, 128.1, 128.0, 116.6, 112.8, 112.7, 112.6, 102.3, 65.9, 65.0, 60.3, 56.3, 54.0, 53.7, 44.4, 42.6, 36.6

10

Example 4

N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-[2-[7-(pyridin-3-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl]methanesulfonamide

N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]methanesulfonamide (79 mg, 0.2 mmol, see Example 3(ii) above) and pyridine-3-carbaldehyde (36 mg, 0.34 mmol) were dissolved in DCM (4 mL) and shaken for 1.5 h. Sodium triacetoxyborohydride (144 mg, 0.68 mmol) was added and the mixture was shaken overnight. The reaction was quenched with 1 M K₂CO₃ (2 mL) and was then phase-separated. The aqueous layer was washed with DCM (3 x 3 mL) and the organic layers were combined and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica, which gave 66 mg (68%) of the title compound.

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 150.6, 148.7, 136.7, 134.4, 133.4, 123.5, 119.2, 115.35, 104.8, 68.5, 67.6, 60.9, 58.8, 58.5, 56.9, 56.6, 56.3, 47.1, 45.4, 39.1

25

Example 5

7-(2-[1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3,3-dimethylureido]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester

1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3,3-dimethyl-1-(2-oxoethyl)urea (4.5 g, see Preparation G above) was taken in dichloromethane (100 mL) 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.9 g, 0.013 mol, see WO 01/28992), followed by glacial acetic acid (1.47 g, 0.0245 mol), was added, and reaction mixture was stirred for 1 h. NaBH₃CN (1.54 g, 0.024 mol) was added at 0°C, and stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and then dried over sodium sulfate. Solvent evaporation, followed by purification by column chromatography, yielded the title compound (6.5 g).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.59 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.14-4.08 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.58-3.49 (3H, m), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 7H), 2.6-2.3 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

15

Example 6

7-(2-{1-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-3-methylureido}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A mixture of toluene-4-sulfonic acid 2-{1-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-3-methylureido}ethyl ester (1.35 g, 3.233 mmol; see Preparation I above), 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.48 g, 6.466 mmol, see WO 01/28992) and potassium carbonate (1.34 g, 9.7 mmol) in dry acetonitrile (15 mL) was stirred at 45°C for 24 h. The reaction mixture was diluted with 20 mL water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed by column chromatography over silica gel (using 2-2.5% methanol in dichloromethane) and further purification by preparative HPLC yielded 920 mg of the title compound as a white solid.

76

MS 474 ($M^+ + H$) calculated for $C_{24}H_{35}N_5O_5$ ($M^+ + H$) 474Example 77-(2-{1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-3,3-dimethylureido}ethyl)-9-oxa-3,7-di-5 azabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester

1-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]-3,3-dimethyl-1-(2-oxoethyl)urea (6.5 g; see Preparation K above) was taken in dichloromethane (100 mL), to which was added 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (4.36 g, 0.019 mol, see WO 01/28992), followed by glacial acetic acid (2.14 g, 0.0357 mol). The reaction mixture was stirred for 1 h before NaBH₃CN (2.24 g, 0.0357 mol) was added at 0°C. Stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation, followed by purification by column chromatography over silica gel (using 2% methanol in dichloromethane) yielded 7.5 g of the title compound as a yellow, gummy liquid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz); δ 7.57 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.09-3.9 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.23-3.1 (m, 6H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.63 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.3-2.1 (m, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.44 s, 9H

Example 8N-Benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl}methanesulfonamide

23 To a suspension of NaH (60% in oil, 0.039 g, 1.64 mmol) in dry DMF (10 mL) was added N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide (0.3 g, 0.82 mmol, see Preparation M above) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Benzyl bromide (0.155 g, 0.9 mmol) was added at 0°C and the

77

reaction mixture stirred at rt for 2 h. The reaction quenched with water, extracted with dichloromethane, washed with water, brine and then dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure, followed by column chromatography of the residue over silica gel (using 5%

5 methanol in chloroform as eluent) gave 160 mg of the title compound as a pale yellow solid.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.76, 136.07, 132.059, 129.30, 128.74, 128.14, 128.04, 118.83, 110.74, 68.17, 62.60, 57.70, 56.24, 55.94, 53.32, 51.38, 43.89, 39.18

10 Example 9

N-(2-{7-[3-(4-Cyano-phenoxy)-propyl]-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethyl)-N-(2-phenoxy-ethyl)-methanesulfonamide

(i) A suspension of 4-[3-(9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-propoxy]-benzonitrile (1.5 g, 5.5 mmol, see WO 01/28992), methanesulfonic acid 2-[methanesulfonyl-(2-phenoxy-ethyl)-amino]-ethyl ester (1.51 g, 4.5 mmol, preparation P above) and dry K₂CO₃ (1.69 g, 12.3 mmol) in dry acetonitrile (100 ml) was stirred at 60 °C overnight under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered and solvent concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica
20 gel using 3 % methanol in dichloromethane as eluent to give the title compound (1.4 g) as a liquid

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃) δ 7.57 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 7.03-6.89 (5 H, m), 4.22-4.12 (8 H, m), 4.03-4.00 (3 H, bt), 3.79-3.71 (4 H, m), 3.37 (2 H, m), 3.12 (2 H, m), 3.00 (3 H, s), 2.85 (2 H, m), 2.83-2.76 (2 H, m), 2.50 (2 H, bs)

Example 10

N-Benzyl-N-(2-[7-(4-cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl)-benzenesulfonamide

(i) Benzenesulfonic acid 2-(benzenesulfonyl-benzyl-amino)-ethyl ester

Benzenesulfonyl chloride (2.2 ml, 0.0175 mol) was added dropwise at 0 °C
5 to a well-stirred solution of N-benzyl ethanolamine (1 g, 0.0175 mol) and triethylamine (2.4 ml, 0.0175 mol) in dry dichloromethane (10 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with water. The compound was extracted with dichloromethane, organic layer was washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Solvent
10 evaporation under reduced pressure afforded 0.6 g of the desired product as a solid. This was directly taken for next step without further purification.

(ii) N-Benzyl-N-(2-[7-(4-cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl)-benzenesulfonamide

15 A suspension of benzenesulfonic acid 2-(benzenesulfonyl-benzyl-amino)-ethyl ester (0.33 g, 1.04 mmol, from step (i) above), 4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl)benzonitrile, hydrogen chloride salt (0.5 g, 1.16 mmol, from prep M (i) above) and potassium carbonate (0.64 g, 4.64 mmol) in dry acetonitrile (10 ml) was stirred at 60 °C overnight
20 under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica gel using 10 % methanol in dichloromethane as eluent to yield 80 mg of the title compound as a liquid.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.63 (1 H, m), 7.58-7.50 (6 H, m), 7.30-
25 7.27 (5 H, m), 4.45 (2 H, s), 3.85 (2 H, br), 3.72-3.64 (2 H, br), 3.37 (2 H, m), 3.0-2.89 (4 H, br), 2.75-2.16 (6 H, br)

Example 11

N-{2-[7-(2-Cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl}-

N-[2-(4-cyano-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonamide

To N-[2-(4-cyano-phenoxy)-ethyl]-N-[2-(9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-non-3-yl)-ethyl]-methanesulfonamide (0.079 g, 0.20 mmol), 2-bromo-methyl-benzonitrile (0.041 g, 0.21 mmol) and anhydrous potassium carbonate (0.042 g, 0.30 mmol) was added dry acetonitrile (4 mL). The mixture was heated by microwave irradiation (15 minutes, 160°C) and was then filtered. The filtrate was loaded onto a cation exchange column (SCX-2, Isolute™, 2 g). The column was washed with dichloromethane, acetonitrile and dichloromethane/methanol 80/20 before eluting the crude product with 20% methanol saturated with ammonia in dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by chromatography on silica gel using methanol saturated with ammonia in dichloromethane as eluent, which afforded 57 mg (55.9%) of the title compound.

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 159.06, 139.57, 131.78, 130.64, 130.24, 127.71, 125.27, 116.56, 115.58, 112.75, 110.56, 102.33, 65.84, 64.92, 58.67, 55.85, 53.80, 53.58, 44.66, 43.17, 36.36

Example 12

N-(4-Cyano-benzyl)-N-{2-[7-(4-cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl}-methanesulfonamide

To a suspension of sodium hydride (0.013 g of a 60% suspension in mineral oil, washed with pentane) in anhydrous N,N-dimethylformamide (4 mL) was added N-{2-[7-(4-Cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl}-methanesulfonamide (0.109 g, 0.30 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 hours while the temperature was allowed to warm to room temperature. At 0°C, 4-bromomethyl-benzonitrile (0.065 g, 0.33 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature, whereupon

water (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica gel using methanol saturated with ammonia dichloromethane as eluent, which afforded 79 mg (54.9%) of the title compound.

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 143.69, 142.72, 132.69, 132.46, 129.68, 128.63, 119.13, 118.74, 112.01, 111.11, 68.40, 63.27, 57.99, 56.38, 51.57, 44.95, 39.06

10

Example 13

N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N',N'-dimethylurea

(i) 1-Benzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3,3-dimethyl-urea

15 N,N-dimethyl carbamoyl chloride (2.55 g, 0.0238 mol) was added drop by drop at 0 °C to a solution of N-benzyl ethanol amine (3 g, 0.0198 mol) and triethylamine (3 g, 0.0298 mol) in 25 ml of DCM (dry) and stirred at RT for 3 h under nitrogen atmosphere. The reaction was quenched with water, extracted with dichloromethane, washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed by column chromatography over silica gel using 3.5 % methanol in dichloromethane as eluent afforded 4 g of the sub-title compound as a liquid.

25 (ii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N',N'-dimethylurea

Oxalyl chloride (1.14 g, 9 mmol) was added at -78 °C to a solution of DMSO (1.05 g, 13.5 mmol) in dry dichloromethane (10 ml) and stirred for 30 min. 1-Benzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3,3-dimethyl-urea (1.05 g, 13.5

mmol, from step (i) above) in dry dichloromethane (10 ml) (1 g, 4.5 mmol) was added dropwise at same temperature and stirring continued for 3 h at the same temperature. Triethylamine (1.8 ml, 12.9 mmol) was added at -78 °C and the reaction mixture was warmed to -30 °C. Reaction mixture was quenched with 10 % aq. citric acid (10 ml) and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure yielded 0.79 g of crude aldehyde as a liquid.

This (0.75 g, 3.4 mmol) was then taken in DCM (25 ml), 4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl)benzonitrile (960 mg, 3.4 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at RT overnight, quenched with water and extracted with dichloromethane. Organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed by purification by column chromatography over silica gel using 6.5 % methanol in dichloromethane as eluent yielded 0.5 g of the desired product. This was further purified by prep HPLC to give 0.3 g of the title compound as off white solid.

API-MS (M+1)=448

20 Example 14

N-benzyl-N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)acetamide

(i) N-Benzyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide

Acetyl chloride (0.858 g, 10.8 mmol) was added drop by drop to a solution of N-benzyl ethanol amine (1.5 g, 9.9 mmol) and triethylamine (1.5 g, 14.9 mmol) in dry dichloromethane (20 ml) at 0 °C under nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, 10 % aq. NaHCO₃, brine and dried over sodium sulfate. Solvent

evaporation under reduced pressure, followed by column chromatography over silica gel using 5 % methanol in dichloromethane as eluent afforded 0.68 g of the desired product as an oil.

5 (n) N-benzyl-N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)acetamide

Oxalyl chloride (0.57 g, 4.5 mmol) was added at -78°C to a solution of DMSO (0.63 ml, 9 mmol) in dry dichloromethane (5 ml) and stirred for 15 min. N-Benzyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide (0.58 g, 3 mmol, from step 10 (i) above) dissolved in dry dichloromethane (5 ml) was added dropwise at the same temperature and stirring continued for 3 h at the same temperature. Triethylamine (2.1 ml, 15 mmol) was added at -78°C and the reaction mixture was warmed to -30°C . Reaction mixture was quenched with 10 % aq. citric acid (10 ml) and extracted with dichloromethane. The organic 15 layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure yielded 0.51 g of crude aldehyde. This (0.51 g, 2.6 mmol) was then taken in DCM (10 ml), 4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl)benzonitrile, hydrogen chloride salt (0.57 g, 2.6 mmol, from step M (ii) above) and molecular sieves (500 mg) and stirred for 20 1 h at room temperature. NaBH_3CN (0.24 g, 3.9 mmol) was added at 0°C and stirring continued overnight under nitrogen atmosphere. The reaction was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed by purification by 25 column chromatography (two times) over silica gel using 3 % methanol in dichloromethane as eluent yielded 430 mg desired product. This (430 mg) was again purified by prep HPLC using 1 % acetic acid in acetonitrile as eluent. Acetonitrile was then evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between 10 % NaHCO_3 and DCM. Organic layer

was then washed with water and brine and dried over sodium sulfate

Solvent evaporation under reduced pressure afforded (150 mg) of the title compound as a liquid.

API-MS (M+1)=419

5

Example 15

N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}propane-2-sulfonamide

(i) Benzyl-(2-hydroxy-ethyl)-carbamate acid tert-butyl ester

- 10 (Boc)₂O (7.9 g, 0.036 mol) was added drop by drop at 0 °C to a solution of N-benzyl ethanol amine (5 g, 0.033 mol) in dry dichloro methane (50 ml) and stirred at room temperature overnight under nitrogen atmosphere. The reaction was quenched with water, extracted with dichloromethane, washed with brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced
- 15 pressure followed by purification over silica gel using 10 % ethyl acetate in petroleum ether as eluent afforded the sub-title compound (3.2 g) as an oil.

(ii) Benzyl-[2-[7-(4-cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl]-carbamate acid tert-butyl ester

- 20 Dry DMSO (1.8 g, 0.0237 mol) was added to a solution of oxalyl chloride (1.5 g, 0.01185 mol) in dry dichloro methane (25 ml) at -78 °C and stirred for 10 min. Benzyl-(2-hydroxy-ethyl)-carbamate acid tert-butyl ester (2 g, 0.0079 mol; from (i) above) in 15 ml of DCM was added dropwise at the same temperature and stirring continued at same temperature for 3 h.
- 25 Triethylamine (5.5 ml) was added, the reaction mixture was warmed to -30 °C and quenched with 10 % aq citric acid. The compound was extracted with dichloromethane, washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure afforded the desired aldehyde (2.5 g) as a liquid. This (2.5 g, 10 mmol) was then added to a

mixture of 4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl)benzonitrile, hydrogen chloride salt (1.98 g, 8 mmol, from M(1) above) and MgSO_4 (2 g) in dry dichloromethane (10 ml) and stirred for 4 h under nitrogen atmosphere. Methanol (10 ml), followed by NaBH_3CN (0.76 g, 12 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with water, extracted with dichloromethane, washed with brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed by purification over silica gel using 3 % methanol in chloroform as eluent afforded the desired product (1.1 g) as an off white solid.

10

(iii) 4-[7-(2-Benzylamino-ethyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl]-benzonitrile

Dioxane saturated with HCl gas (10 ml) was added to a solution of benzyl-{2-[7-(4-cyano-benzyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (0.65 g, from step (ii) above) in 5 ml of dioxane and stirred for 1 h at RT under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was diluted with dry diethylether, and the solvent was decanted. Precipitated solid was washed with dry diethylether (4 times) and dried under vacuum to give HCl salt of the sub-title compound (0.5 g) as a powder

20

(iv) N-benzyl-N-[2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl]propane-2-sulfonamide

4-[7-(2-Benzylamino-ethyl)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-ylmethyl]-benzonitrile (0.5 g, 1.33 mmol, from step (iii) above) was taken in 30 ml of DCM / 10 % aq. NaHCO_3 (1.1) and stirred for 15 min. Isopropane sulfonyl chloride (0.28 g, 1.99 mmol) was added and stirring continued at RT for 1.5 h. The organic layer was separated, washed with brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure followed

25

by purification over silica gel using 10 % ethyl acetate in petroleum ether as eluent afforded the desired product (280 mg) as white solid. This was further purified by prep HPLC (0.1 % TFA in acetonitrile), evaporated under reduced pressure, and the residue was partitioned between sat NaHCO₃ and DCM. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. Solvent evaporation under reduced pressure afforded the title compound (140 mg) as an off-white solid.

API-MS (M+1)=483

10

Example 16

The following compounds were prepared, from appropriate intermediates (such as those described hereinbefore), according to or by analogy with methods described herein.

- 15 (i) tert-butyl [2-(7-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamate,
- (ii) tert-butyl {2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-carbamate;
- 20 (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (iv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- 25 (v) 2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-(tert-butyl)acetamide,
- (vi) 2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-benzylacetamide,

- (vii) 2-[7-(2-((aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino)ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-(1-methyl-1-phenylethyl)acetamide,
- (viii) N-(tert-butyl)-2-(7-(2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)acetamide,
- 5 (ix) N-benzyl-2-(7-(2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)acetamide,
- (x) 2-(7-(2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-N-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)acetamide,
- 10 (xi) tert-butyl [2-(7-(2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamate,
- (xii) N-(tert-butyl)-2-(7-(2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)acetamide,
- 15 (xiii) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonamide;
- (xiv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- 20 (xv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xvii) N-(2-{7-[2-(4-acetylphenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]urea,
- 25 (xviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,

- (xx) N-(2-{7-[(2-chloropyridin-3-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (xod) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xoi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(4,5-dimethyl-2-furyl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- 10 (xodii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xodv) N-{2-[7-(4-chlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (xov) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- 15 (xovi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xovii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 20 (xoviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,4-difluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xodx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,5-dichlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 25 (xox) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xood) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,

- (xxxii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(2,6-dichloropyridin-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide;
- (xxxiii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-[7-(pyridin-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 5 (xxxiv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide;
- (xxxv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 10 (xxxvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide;
- 15 (xxxvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-[7-(3-phenylpropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide;
- (xxxviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(4-cyanophenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xxxix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 20 (xd) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-[7-(2,6-dimethylbenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xdi) N-(2-[7-(4-tert-butylbenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide;
- 25 (xdii) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethylurea,
- (xdiii) N-(2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethylurea,

2/49

- (xlv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (xlv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}-N',N'-dimethylurea,
- (xlv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (xlvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethyl-N-{2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}urea,
- (xlviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (xlix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea;
- (i) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethyl-N-{2-[7-(3-phenylpropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}urea,
- (ii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}methanesulfonamide,
- (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (iv) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (iv) N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- (iv) N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,

- (ivf) N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- (ivff) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- 5 (ibx) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- (bx) N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide;
- (bdf) N-benzyl-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 10 (bdf) N-benzyl-N-{2-[7-(4-chlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (bdf) N-(2-cyanobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 15 (bdv) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(4-fluorobenzyl)methanesulfonamide,
- (brv) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(3-fluorobenzyl)methanesulfonamide,
- (brvf) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[4-(difluoromethoxy)benzyl]methanesulfonamide;
- 20 (brvf) N-(4-chlorobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (brvf) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}ethanesulfonamide,
- 25 (bdx) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N'-methylurea,
- (bx) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,

- (bxx) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (bxi) N-benzyl-N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 5 (bxii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide,
- (bxiii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}urea, and
- (bxiv) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(4-fluorobenzyl)urea,
- 10 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Example 17

Title compounds of the above Examples were tested in Test A above and were found to exhibit D_{10} values of more than 5.5

15

Example 18

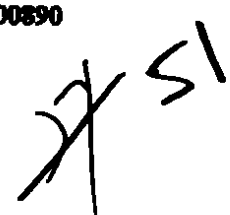
Title compounds of the above Examples were tested in Test B above and were found to exhibit pIC_{50} values of greater than 4.5. Indeed the compounds of Examples 2, 3 and 9(xlvi) were found to have pIC_{50} values of 5.55, 5.8 and

20 5.38, respectively

Abbreviations

Ac	=	acetyl
25 API	=	atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
aq	=	aqueous
br	=	broad (in relation to NMR)
Bt	=	benzotriazole
<i>t</i> -BuOH	=	<i>tert</i> -butanol

	CI	=	chemical ionisation (in relation to MS)
	<i>m</i> CPBA	=	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
	d	=	doublet (in relation to NMR)
	DBU	=	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
5	DCM	=	dichloromethane
	dd	=	doublet of doublets (in relation to NMR)
	DMAP	=	4-dimethylaminopyridine
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	=	dimethylsulfoxide
10	EDC	=	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide
	Et	=	ethyl
	EtOAc	=	ethyl acetate
	eq	=	equivalents
	ES	=	electrospray (in relation to MS)
15	FAB	=	fast atom bombardment (in relation to MS)
	FBS	=	foetal bovine serum
	h	=	hour(s)
	HCl	=	hydrochloric acid
	HEPES	=	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
20	HPLC	=	high performance liquid chromatography
	IMS	=	industrial methylated spirits
	IPA	=	<i>iso</i> -propyl alcohol (propan-2-ol)
	m	=	multiplet (in relation to NMR)
	Me	=	methyl
25	MeCN	=	acetonitrile
	MeOH	=	methanol
	min.	=	minute(s)
	m.p.	=	melting point
	MS	=	mass spectroscopy

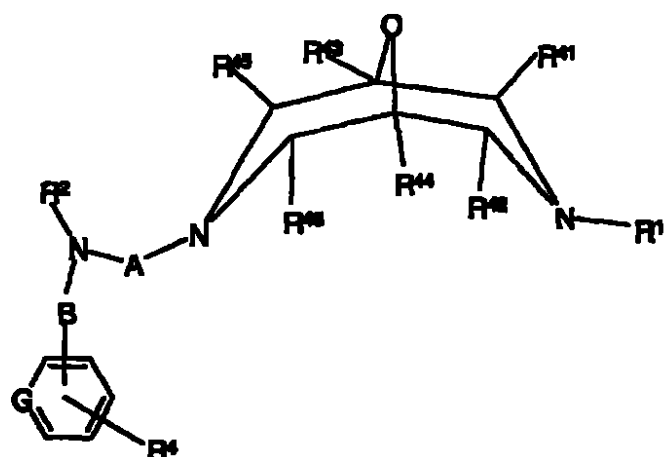


	NADPH	=	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form
	OAc	=	acetate
	Pd/C	=	palladium on carbon
5	q	=	quartet (in relation to NMR)
	rt	=	room temperature
	s	=	singlet (in relation to NMR)
	t	=	triplet (in relation to NMR)
	TEA	=	triethylamine
10	THF	=	tetrahydrofuran
	tlc	=	thin layer chromatography

Prefixes *n*-, *s*-, *1*-, *t*- and *tert*- have their usual meanings normal, secondary, *iso*, and tertiary

Claims

1 A compound of formula I,



wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl (which alkyl group is optionally substituted by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{3c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{5a}$, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{5c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{5d}$) or R^1 represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ or $-S(O)_2R^{5a}$;

R^{5a} to R^{5e} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, aryl, aryloxy, Het^2 , $-S(O)_2N(R^{9b})R^{5c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{5d}$), aryl or Het^3 , or R^{5d} or R^{5e} , together with, respectively, R^{8a} or R^{8b} , may represent C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);

R^6 represents H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, aryl, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{5c}$

and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, aryl, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ or $-S(O)_2R^{10e}$,

R^{10a} to R^{10e} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{10a} , R^{10c} or R^{10d} represents H,

R^7 represents, at each occurrence when used herein, C_{1-12} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, C_{1-6} alkoxy, Het⁴, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), R^{8a} and R^{8b} independently represent H, C_{1-12} alkyl, C_{1-6} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), -D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁵, -D-N(H)C(O)R^{11a}, -D-S(O)₂R^{12a}, -D-C(O)R^{11b}, -D-C(O)OR^{12b}, -D-C(O)N(R^{11c})R^{11d}, or R^{8a} or R^{8b}, together with, respectively, R^{9d} or R^{9e}, may represent C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups),

R^{11a} to R^{11d} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{11c} and R^{11d} together represent C_{3-6} alkylene,

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

D represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C_{1-6} alkylene,

X represents O or S,

R^{9a} represents, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ and $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) or aryl,

R^{9b} represents, at each occurrence when used herein, H or C_{1-6} alkyl,

52

R^{9c} and R^{9d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl and Het⁶), aryl or Het⁷, or R^{9c} represents H,

5 R^2 represents $-S(O)_2R^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-C(O)R^{2c}$, $-C(O)N(R^{2d})(R^{2e})$ or $-S(O)_2N(R^{2f})(R^{2g})$,

R^{3a} to R^{3g} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, -E-aryl, -E-Het⁸, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ and $-C(O)N(R^{16c})R^{16d}$), aryl or Het⁹, or R^{3c} and R^{3d} to R^{3g}

10 independently represent H,

R^{16a} to R^{16d} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, aryl and Het¹⁰), aryl, Het¹¹, or R^{16c} and R^{16d} together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an O atom,

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

Het¹ to Het¹¹ independently represent five- to twelve-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen
20 and/or sulfur, which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, oxo, halo, cyano, nitro,

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, aryl, aryloxy, $-N(R^{17a})R^{17b}$, $-C(O)R^{17c}$, $-C(O)OR^{17d}$, $-C(O)N(R^{17e})R^{17f}$, $-N(R^{17g})C(O)R^{17h}$, $-S(O)_2N(R^{17i})R^{17j}$ and $-N(R^{17k})S(O)_2R^{17l}$,

25 R^{17a} to R^{17l} independently represent C_{1-6} alkyl, aryl or R^{17a} to R^{17k} independently represent H,

A represents C_{2-6} alkylene optionally interrupted by $-S(O)_2N(R^{18a})-$ or $-N(R^{18b})S(O)_2-$ and/or optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo and amino,

B represents $-Z^1-[C(O)]_aC(H)(R^{19a})]_b-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_n-$,
 5 $-Z^2-N(R^{18c})S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})-$ or $-Z^2-O-$ (in which six groups Z^1 or Z^2 is attached to the nitrogen atom bearing R^2),

Z^1 represents a direct bond or C_{1-4} alkylene, optionally interrupted by $-N(R^{18e})S(O)_2-$ or $-S(O)_2N(R^{18f})-$,

Z^2 represents, at each occurrence when used herein, C_{2-4} alkylene, optionally
 10 interrupted by $-N(R^{18g})S(O)_2-$ or $-S(O)_2N(R^{18h})-$,

a, b and c independently represent 0 or 1,

n represents 0, 1 or 2,

R^{18a} to R^{18h} independently represent H or C_{1-6} alkyl,

R^{19a} represents H or, together with a single R^4 substituent at a position on
 15 the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached, R^{19a} represents C_{2-4} alkylene optionally interrupted or terminated by O, S or $N(R^{20})$,

R^{19b} represents H, C_{1-6} alkyl or, together with a single R^4 substituent at a
 position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which
 20 the group B is attached, R^{19b} represents C_{2-4} alkylene,

R^{20} represents H or C_{1-6} alkyl,

G represents CH or N,

25 R^4 represents one or more optional substituents selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{21a}$), C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, $-S(O)_2R^{21c}$, $-OS(O)_2R^{21d}$ and aryl,

and an R^4 substituent in a position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached may

- (1) together with R^{19a} , represent C_{2-4} alkylene optionally interrupted or terminated by O, S or $N(R^{20c})$, or
- 5 (11) together with R^{19b} , represent C_{2-4} alkylene, R^{21a} to R^{21d} independently represent C_{1-6} alkyl, R^{22a} and R^{22b} independently represent H, C_{1-6} alkyl or together represent C_{3-6} alkylene, resulting in a four- to seven-membered nitrogen-containing ring, R^{22c} to R^{22o} independently represent H or C_{1-6} alkyl, and
- 10 R^{41} to R^{46} independently represent H or C_{1-3} alkyl,

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

15

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

- 2 A compound as claimed in Claim 1, wherein optional substituents on aryl and aryloxy groups are one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22a})R^{22o}$, $-S(O)_2R^{21c}$, and $-OS(O)_2R^{21d}$ (wherein R^{21b} to R^{21d} and R^{22a} to R^{22o} are as defined in Claim 1)
- 20

- 25 3 A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein R^1 represents C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally substituted by one or more groups selected from halo, aryl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or

X SA

99

more halo atoms), $-C(O)R^{22c}$ and $-S(O)_2R^{21c}$, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(H)R^{9c}$ and $-N(H)S(O)_2R^{9d}$ or R^1 represents $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ or $-S(O)_2R^{9a}$

5

4 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{5a} to R^{5e} independently represent, at each occurrence when used herein, H, C_{1-6} alkyl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from cyano, nitro, optionally substituted aryl and optionally substituted aryloxy), aryl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, $N(R^{22a})R^{22b}$ (in which latter group R^{22a} and R^{22b} together represent C_{3-6} alkylene), C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more halo atoms)), Het^3 , or R^{5d} , together with R^{8a} , represents C_{4-5} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom)

10

15

5 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^6 represents H, C_{1-6} alkyl, optionally substituted aryl $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ or $-S(O)_2R^{10e}$

20

6 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{10a} , R^{10b} and R^{10c} independently represent C_{1-5} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo and optionally substituted aryl) or optionally substituted aryl.

25

7 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{10c} and R^{10d} independently represent H or C_{1-4} alkyl.

8 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^7 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from halo, optionally substituted aryl, C_{1-4} alkoxy and Het⁴)

5 9 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{8a} and R^{8b} independently represent H, C_{1-6} alkyl (which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from halo, cyano and nitro), -D-(optionally substituted aryl), -D-(optionally substituted aryloxy), -D-Het⁵, -D-N(H)C(O) R^{11a} , -D-C(O) R^{11b} , or R^{8a} , together with R^{5d}
10 represents C_{4-5} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom)

10 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{11a} and R^{11d} independently represent C_{1-4} alkyl (optionally substituted by
15 one or more substituents selected from halo, cyano, nitro and optionally substituted aryl) or optionally substituted aryl.

11 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein D represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C_{1-4}
20 alkylene

12 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{9a} represents, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by one or more halo groups) or optionally substituted aryl.

25

13 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{9c} and R^{9d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-5} alkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from

halo, optionally substituted aryl and Het⁶), optionally substituted aryl or Het⁷, or R^{9c} represents H.

14 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
5 R² represents -S(O)₂R^{3a}, -C(O)OR^{3b}, -C(O)R^{3c} or -C(O)N(R^{3d})R^{3e}

15 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
R^{3a} to R^{3e} independently represent C₁₋₅ alkyl (optionally substituted by one
or more substituents selected from halo, optionally substituted aryl and
10 Het⁸), optionally substituted aryl or Het⁹, or R^{3d} represents H

16 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
Het¹ and Het³ to Het⁹ independently represent four- to ten-membered
heterocyclic groups containing one to four heteroatoms selected from
15 oxygen, nitrogen and/or sulfur, which groups are optionally substituted by
one or more substituents selected from -OH, oxo, halo, cyano, C₁₋₄ alkyl,
C₁₋₄ alkoxy, phenyl, -N(H)R^{17a}, -C(O)R^{17c}, -N(H)C(O)R^{17b} and
-N(H)S(O)₂R^{17j}

20 17 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
R^{17a}, R^{17c}, R^{17b} and R^{17j} independently represent C₁₋₄ alkyl or optionally
substituted aryl or R^{17a}, R^{17c} and R^{17b} independently represent H.

18 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
25 A represents C₂₋₄ alkylene optionally substituted by one or more substituents
selected from -OH and amino

19 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
B represents -Z¹-, -Z²-N(H)-, -Z²-C(O)N(R^{19b})-, -Z²-S(O)₂-,

102

$-Z^2-N(H)S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(H)-$ or $-Z^2-O-$ (in which latter six groups, Z^2 is attached to the nitrogen atom bearing R^3)

20 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
5 Z^1 represents a direct bond or C_{1-4} alkylene

21 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
 Z^2 represents C_{2-4} alkylene

10 22 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
 R^{19b} represents H, C_{1-4} alkyl, or, together with a single R^4 substituent at a
position on the phenyl or pyridyl group that is *ortho*- to the position at which
the group B is attached, R^{19b} represents C_{2-4} alkylene

15 23 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
when G represents N, G is in the *ortho*- or *para*-position relative to the point
of attachment of B

24 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
20 when G represents N, R^4 is absent or represents a single cyano group.

25 A compound as claimed in any one of Claims 1 to 23, wherein R^4 is
absent or represents one or more substituents selected from -OH, cyano,
halo, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-C(O)N(R^{22a})R^{22f}$, and
25 $-N(R^{22a})S(O)_2-C_{1-4}$ alkyl, or an R^4 substituent in a position on the phenyl or
pyridyl group that is *ortho*- to the position at which the group B is attached
may, together with R^{19b} , represent C_{2-4} alkylene.

1456

103

26 A compound as claimed in any one of Claims 1 to 23 and 25, wherein R^{21c} represents C_{1-4} alkyl and R^{22c} , R^{22e} , R^{22f} and R^{22m} independently represent H or C_{1-4} alkyl

5 27 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{41} to R^{46} independently represent H.

28 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein optional substituents on aryl and aryloxy groups are, unless otherwise stated,
10 one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted by one or more halo atoms), $-N(H)S(O)_2R^{21b}$ and $-S(O)_2N(H)R^{22o}$

29 A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein
15 alkyl groups and alkoxy groups may be, unless otherwise specified

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

20

30 A compound as claimed in Claim 1 which is

- (i) tert-butyl [2-(7-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)-amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl)-carbamate,
- 25 (ii) tert-butyl {2-[7-(2-[(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-amino]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)-carbamate,

- (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (iv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- 5 (v) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (vi) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]urea,
- 10 (vii) 2-[7-(2-{(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-(tert-butyl)acetamide,
- (viii) 2-[7-(2-{(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-benzylacetamide,
- (ix) 2-[7-(2-{(aminocarbonyl)[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]amino}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-N-(1-methyl-1-phenylethyl)acetamide,
- 15 (x) N-(tert-butyl)-2-(7-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)acetamide,
- (xi) N-benzyl-2-(7-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)acetamide,
- 20 (xii) 2-(7-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl](methylsulfonyl)amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)acetamide,
- (xiii) tert-butyl [2-(7-{2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl](methylsulfonyl)amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamate;
- 25 (xiv) N-(tert-butyl)-2-(7-{2-[[3-(4-cyanophenyl)propyl](methylsulfonyl)amino]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)acetamide,

- (xv) N-[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-N-[3-(4-cyanophenyl)propyl]methanesulfonamide,
- (xvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(2,6-dimethylphenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- 5 (xvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- (xix) N-(2-{7-[2-(4-acetylphenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
- 10 [3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]urea,
- (xx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}urea,
- (xci) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea,
- 15 (xci) N-(2-{7-[(2-chloropyridin-3-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (xcii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-
- 20 methanesulfonamide,
- (xciii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(4,5-dimethyl-2-furyl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xciv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}methanesulfonamide,
- 25 (xcv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide;
- (xcvi) N-{2-[7-(4-chlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,

- (xxviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(difluoromethoxy)-benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide,
- (xxix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 5 (xxx) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxxi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,4-difluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 10 (xxxii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,5-dichlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxxiii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xxxiv) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- 15 (xxxv) N-{2-[7-(2-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (xxxvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(2,6-dichloropyridin-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide;
- 20 (xxxvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(pyridin-4-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xxxviii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(pyridin-3-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 25 (xxxix) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-methanesulfonamide;

- (xi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xiii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xiv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(3-phenylpropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(4-cyanophenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xvi) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (xvii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(2,6-dimethylbenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (xviii) N-{2-[7-(4-tert-butylbenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]methanesulfonamide,
- (xix) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethylurea;
- (i) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (ii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N',N'-dimethylurea,

- (iii) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[4-(difluoromethoxy)-benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (iii') N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethyl-N-(2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)urea,
- (iv) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- (iv') N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N',N'-dimethylurea,
- 10 (iv'') N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N',N'-dimethyl-N-(2-[7-(3-phenylpropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)urea,
- (v) N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-[7-(2-phenylethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)methanesulfonamide,
- (v') N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 15 (v'') N-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-(2-{7-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (vi) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 20 (vi') N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- (vi'') N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,
- (vii) N-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- 25 (vii') N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- (vii'') N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide,

- (bxi) N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl}ethyl)-N-(2-phenoxyethyl)methanesulfonamide,
- (bxii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 5 (bxiii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-chlorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (bdx) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethyl}benzenesulfonamide,
- (box) N-(4-cyanobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 10 (bod) N-(2-cyanobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- (bodi) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
yl]ethyl}-N-(4-fluorobenzyl)methanesulfonamide,
- 15 (bodii) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
yl]ethyl}-N-(3-fluorobenzyl)methanesulfonamide;
- (bodiv) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
yl]ethyl}-N-[4-(difluoromethoxy)benzyl]methanesulfonamide,
- (boxv) N-(4-chlorobenzyl)-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide,
- 20 (boxvi) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethyl}ethanesulfonamide,
- (boxvii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N'-methylurea,
- 25 (boxviii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N',N'-dimethylurea,
- (boxix) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl)methanesulfonamide;

- (bxxx) N-benzyl-N-(2-{7-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- (bxxx) N-benzyl-N-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)methanesulfonamide,
- 5 (bxxv) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide;
- (bxxvi) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}acetamide,
- (bxxvii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}urea,
- 10 (bxxviii) N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}propane-2-sulfonamide, or
- (bxxix) N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}-N-(4-fluorobenzyl)urea,
- 15 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

31 A compound as claimed in Claim 30 which is N-benzyl-N-{2-[7-(4-cyanobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}methanesulfonamide, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

20

32. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of Claims 1 to 31 in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier

25

33 A pharmaceutical formulation for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia, comprising a compound as defined in any one of Claims 1 to 31

67 60

34 A compound as defined in any one of Claims 1 to 31 for use as a pharmaceutical

35 A compound as defined in any one of Claims 1 to 31 for use in the
5 prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

36 The use of a compound as defined in any of one Claims 1 to 31 as active ingredient for the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

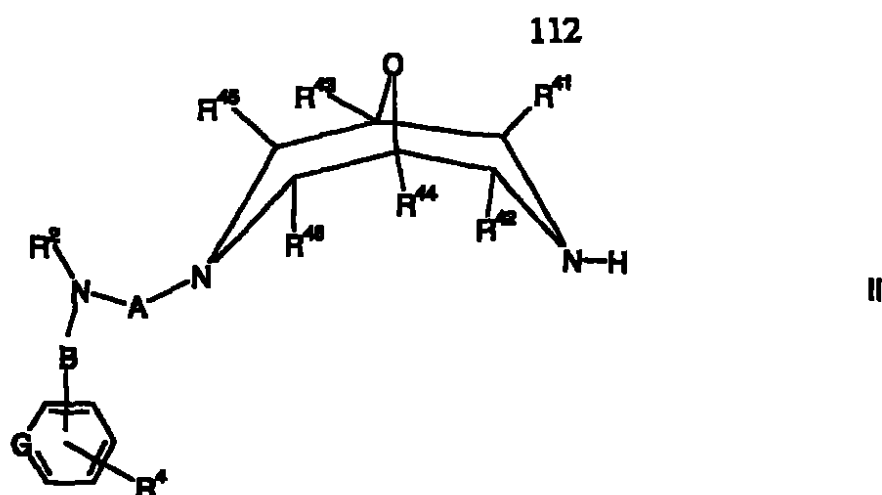
10

37 The use as claimed in Claim 36, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

38 A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method
15 comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of Claims 1 to 31 to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

39 A compound according to any one of claims 1 - 31 in combination
20 with any other drugs for use as a medicament for the treatment of arrhythmias or cardiovascular disorders

40 A process for the preparation of a compound of formula I as defined in Claim 1, which process comprises
25 (a) reaction of a compound of formula II,

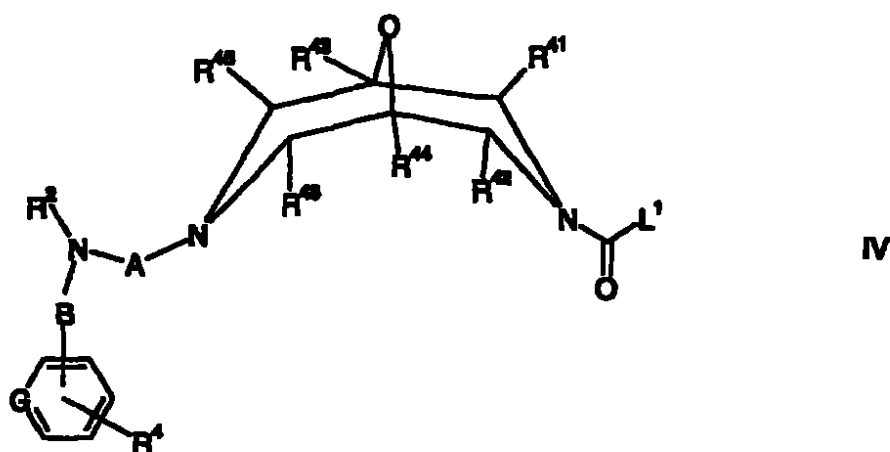


wherein R², R⁴, R⁴¹ to R⁴⁶, A, B and G are as defined in Claim 1, with a compound of formula III,



5 wherein L^1 represents a leaving group and X, R^1 and R^7 are as defined in Claim 1.

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



10 wherein R^2, R^4, R^{41} to R^{46} , A, B, and G are as defined in Claim 1, and L^1 is as defined above, with a compound of formula V,



wherein R^{24} represents $-XR^7$ or $-N(R^{2a})R^{3d}$ and R^{3d} , R^7 , R^{2a} and X are as defined in Claim 1,

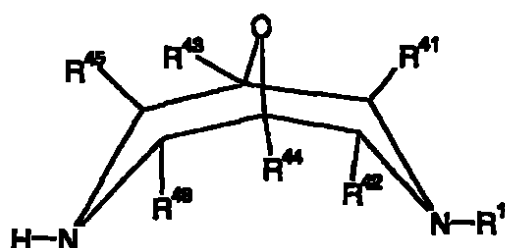
15 (c) for compounds in which R^1 represents $-C(O)N(H)R^{1a}$, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula VI,



VI

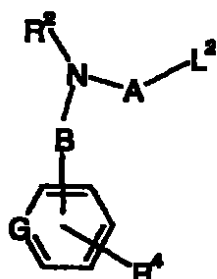
wherein R^{8a} is as defined in Claim 1,

(d) reaction of a compound of formula VII,



VII

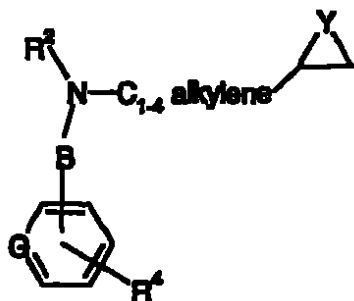
- 5 wherein R^1 and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1, with a compound of formula VIII,



VIII

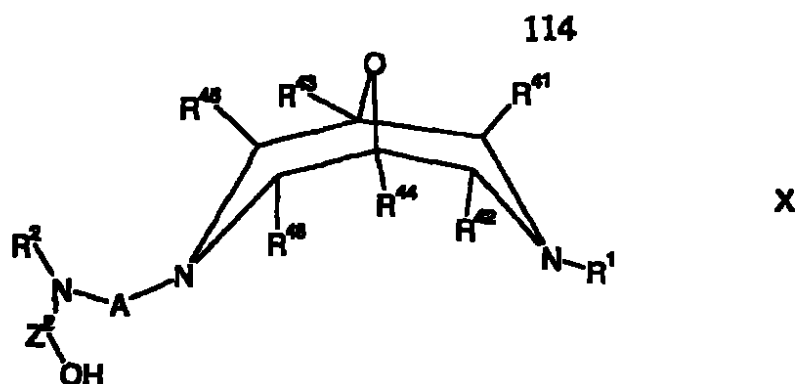
wherein L^2 represents a leaving group and R^2 , R^4 , A, B and G are as defined in Claim 1,

- 10 (e) for compounds of formula I in which A represents C_{3-6} alkylene substituted in the 2-position (relative to the oxabicyclic N-atom) by -OH or amino, reaction of a compound of formula VII, as defined above, with a compound of formula IX,

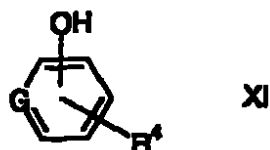


IX

- 15 or a protected derivative thereof, wherein Y represents O or NH and R^2 , R^4 , B and G are as defined in Claim 1,
- (f) for compounds of formula I in which B represents $-Z^2-O-$, reaction of a compound of formula X,



wherein R^1 , R^2 , R^{41} to R^{46} , A and Z^2 are as defined in Claim 1, with a compound of formula XI,



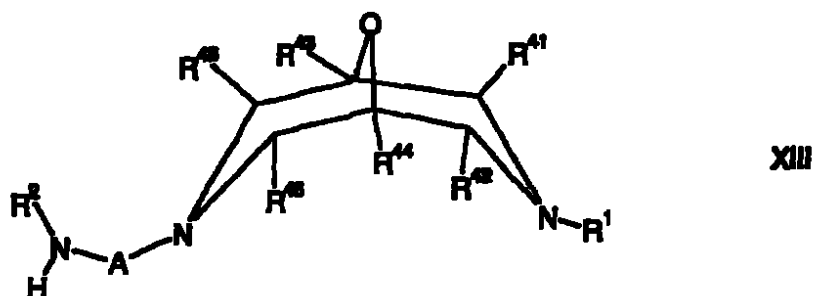
5 wherein R^4 and G are as defined in Claim 1,

(g) for compounds of formula I in which G represents N and B represents $-Z^2-O-$, reaction of a compound of formula X, as defined above, with a compound of formula XII,

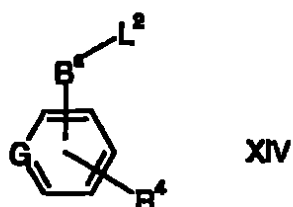


10 wherein R^4 is as defined in Claim 1, and L^2 is as defined above;

(h) for compounds of formula I in which B is as defined in Claim 1, except that it does not represent a direct bond, reaction of a compound of formula XIII,

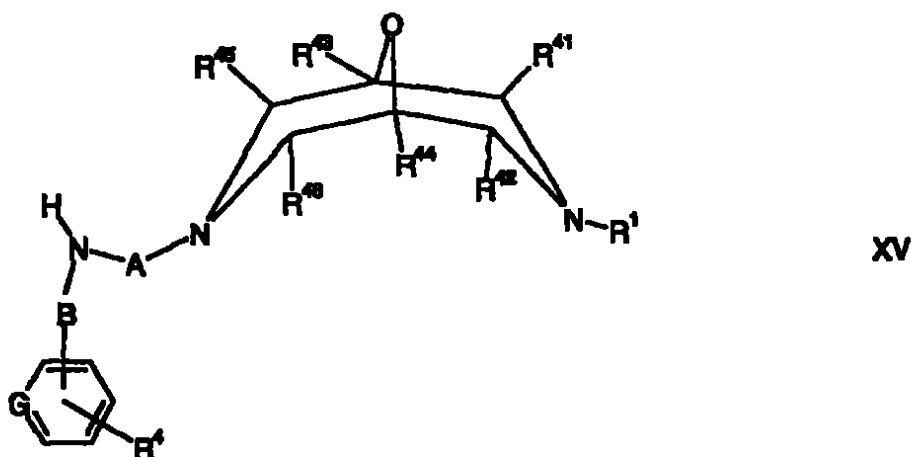


15 wherein R^1 , R^2 , R^{41} to R^{46} and A are as defined in Claim 1, with a compound of formula XIV,



wherein B^* represents B as defined in Claim 1, except that it does not represent a direct bond, and R^4 and G are as defined in Claim 1 and L^2 is as defined above,

- 5 (i) reaction of a compound of formula XV,



wherein R^1 , R^4 , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as defined in Claim 1, with a compound of formula XVI,



- 10 wherein L^3 represents a suitable leaving group and R^2 is as defined in Claim 1,

(j) for compounds of formula I in which R^2 represents $-C(O)N(H)R^{3d}$, reaction of a compound of formula XV, as defined above, with a compound of formula XVII

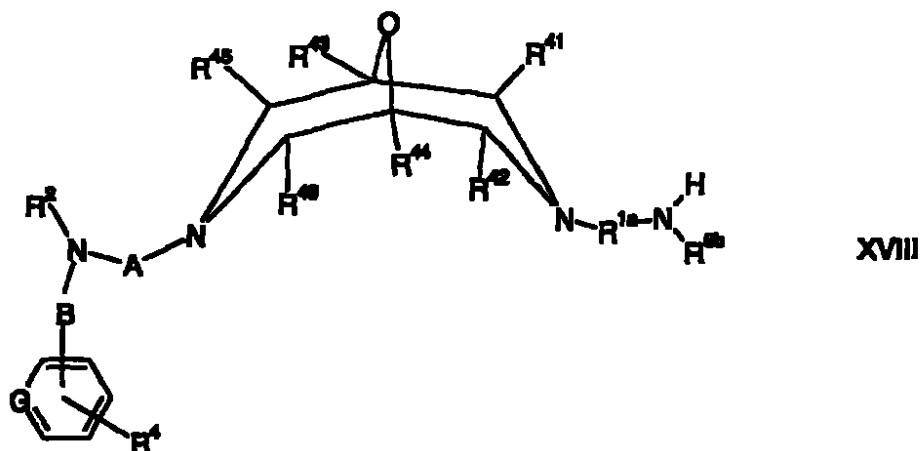


wherein R represents a monovalent metal cation or R represents R^{3d} as defined in Claim 1, except that it does not represent H,

(k) for compounds of formula I in which R^1 represents C_{1-12} alkyl substituted by one or more substituents as defined in Claim 1 in respect of R^1 , which

116

substituent(s) is/include a $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ group, reaction of a compound of formula XVIII,



wherein R^{1a} represents C_{1-12} alkylene, which group is optionally substituted by one or more substituents as defined in Claim 1 in respect of R^1 , and R^2 , R^4 , R^{9b} , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as defined in Claim 1, with a compound of formula XIX,



wherein R^{9d} is as defined in Claim 1 and L^2 is as defined above;

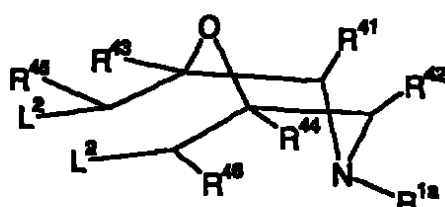
(i) for compounds of formula I in which R^1 represents C_{1-12} alkyl substituted by one or more substituents as defined in Claim 1 in respect of R^1 , which substituent(s) is/include a $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ or $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ group, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula XIXA or XIXB,



wherein L^1 and R^{1a} are as defined above and R^{9b} , R^{9c} and R^{9d} are as defined in Claim 1;

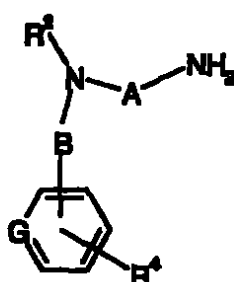
(m) for compounds of formula I in which R^1 represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{9b})R^{9d}$ or $-S(O)_2R^{9a}$, reaction of a compound of formula XX,

117



XX

wherein R^{1a} represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ or $-S(O)_2R^{9a}$ and R^{5d} , R^7 , R^{8a} , R^{9a} and R^{41} to R^{46} are as defined in Claim 1 and L^2 is as defined above, with a compound of formula XXI,



XXI

5

wherein R^2 , R^4 , A, B and G are as defined in Claim 1,

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

- 10 (o) for compounds of formula I which are C_{1-4} alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a oxabispidine nitrogen, reaction, at the oxabispidine nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XXII,



XXII

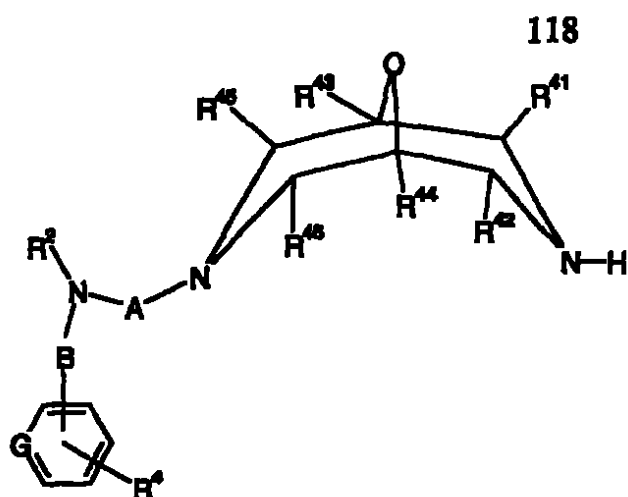
- 15 wherein R^{25} represents C_{1-4} alkyl and L^4 is a leaving group,

(o) conversion of one R^4 substituent to another;

(p) introduction of one or more (further) R^4 substituents to the aromatic ring;

(q) for compounds of formula I in wherein R^1 represents C_{1-12} alkylene, which group is optionally substituted by one or more substituents as defined above in

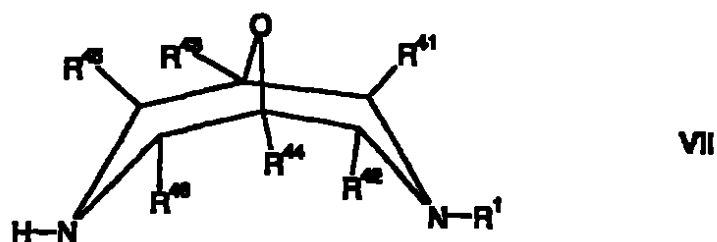
- 20 respect of R^1 , reaction of a compound of formula II



wherein R^2 , R^4 , R^{41} to R^{46} , A, B and G are as hereinbefore defined, with the appropriate aldehyde, for example under conditions that are known to those skilled in the art (e.g. at room temperature, such as from 15 to 30°C) in the presence of a reducing agent (such as sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or similar compounds) and an appropriate solvent (such as 1,2-dichloroethane, dichloroethane, methanol, ethanol or mixtures thereof),

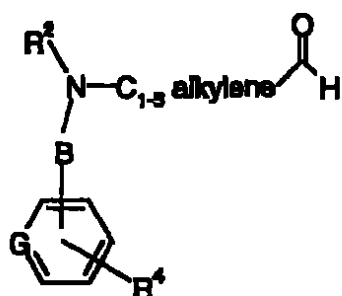
(r) reaction of a compound with formula VII

10



wherein R^1 and R^{41} to R^{46} are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXIII

15



XXIII

- wherein R^2 , R^4 , B and G are as hereinbefore defined, for example under conditions that are known to those skilled in the art (e.g. at room temperature, such as from 15 to 30°C) in the presence of a reducing agent (such as sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or similar hydride donating compounds) and an appropriate solvent (such as 1,2-dichloroethane, dichloroethane, methanol, ethanol or mixtures thereof), or
- (s) deprotection of a protected derivative of a compound of formula I as defined in Claim 1

- 41 A compound of formula II, as defined in Claim 40, or a protected derivative thereof
- 42 A compound of formula IV, as defined in Claim 40, or a protected derivative thereof
- 43 A compound of formula X, as defined in Claim 40, or a protected derivative thereof
- 44 A compound of formula XIII, as defined in Claim 40, or a protected derivative thereof
- 45 A compound of formula XVIII, as defined in Claim 40, or a protected derivative thereof

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07D 498/08, A61K 31/4386, 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

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 (names of data base and, where practicable, as such terms used)

CHEM ABS DATA, WPI DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26 04 2001)	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 Sept 2005

Date of mailing of the international search report

20-09-2005

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

Carolina Gómez Lagerlöf/ED
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000890

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. 38
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000890

66

Box II 1

Claim 38 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39 1(iv) Nevertheless, a search has been executed for this claim The search has been based on the alleged effects of the compounds

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/08/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000890

WO	0128992	A2	26/04/2001	AP	200202471	D	00/00/0000
				AT	292134	T	15/04/2005
				AU	769513	B	29/01/2004
				AU	1069101	A	30/04/2001
				BG	106588	A	31/01/2003
				BR	0014804	A	11/06/2002
				CA	2386910	A	26/04/2001
				CN	1399639	A,T	26/02/2003
				CZ	20021328	A	11/09/2002
				DE	60019158	D	00/00/0000
				DK	1235831	T	27/06/2005
				EA	5319	B	24/02/2005
				EE	200200203	A	16/06/2003
				EP	1235831	A,B	04/09/2002
				SE	1235831	T3	
				EP	1559717	A	03/08/2005
				HR	20020336	A	29/02/2004
				HU	0204085	A	28/04/2003
				IL	149108	D	00/00/0000
				JP	2003512352	T	02/04/2003
				MX	PA02003848	A	23/10/2002
				NO	20021811	A	06/06/2002
				NZ	518156	A	28/05/2004
				PL	354970	A	22/03/2004
				SE	9903759	D	00/00/0000
				SK	5062002	A	06/11/2002
				TR	200201059	T	00/00/0000
				US	6559143	B	06/05/2003
				US	20030153564	A	14/08/2003
				ZA	200202575	A	02/07/2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de diciembre de 2005 (29 12 2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT
WO 2005/123747 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 498/08, A61K 31/4388 A61P 9/08

(21) No Solicitud Internacional PCT/SE2005/000890

(22) Fecha de Presentación Internacional
13 de junio de 2005 (13 06.2005)

(25) Idioma de Presentación inglés

(26) Idioma de Publicación inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad
0401540-0 15 de junio de 2004 (15 06.2004) SE

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente)
BJÖRE, Annika [SE/SE] AstraZeneca R & D Mölndal
S-431 83 Mölndal (SE) GRAN, Uirik [SE/SE]
AstraZeneca R & D Mölndal S-431 83 Mölndal (SE)
STRANDLUND, Gert [SE/SE] AstraZeneca R & D
Mölndal S-431 83 Mölndal (SE)

(74) Agente ASTRAZENECA, Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje (SE)

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB
BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU
CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD
GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG
KM KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA
MD MG MK MN MW MX MZ NA NG NI NO
NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE
SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA
UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

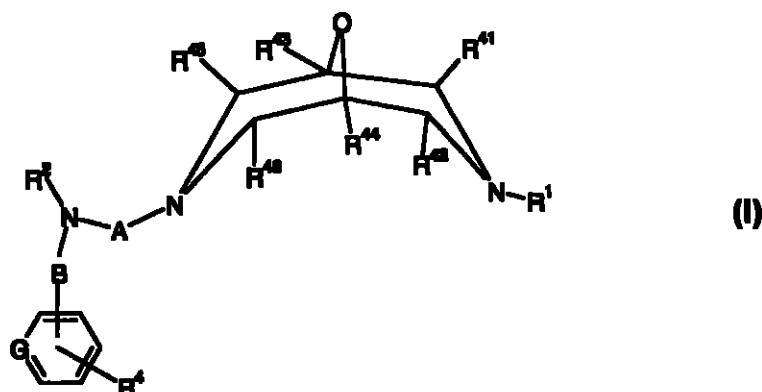
(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible) ARIPO (BW GH GM KE LS MW
MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW) Eurasática
(AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) Europea
(AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR
GB GR HU IE IS IT LT LU MC NL PL PT
RO SE SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI
CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG)

Publicado

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT

(54) Título COMPUESTOS NOVEDOSOS DE OXABISPIDINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
ARRITMIAS CARDIACAS



(57) Extracto Se proveen compuestos de fórmula I en donde R¹ R² R⁴ R^{4a} a R¹¹ A, B y G tienen los significados dados en la descripción los cuales son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de arritmias en particular arritmias auriculares y ventriculares

Compuestos novedosos de oxabupidina y su uso en el tratamiento de arritmias cardiacas

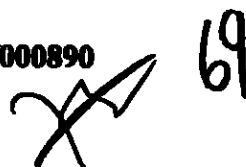
Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos novedosos farmacéuticamente utiles, en particular a compuestos que son utiles en el tratamiento de arritmias cardiacas

Antecedentes y Arte Previo

Las arritmias cardiacas pueden definirse como anomalias en la frecuencia, regularidad, o sitio de origen del impulso cardiaco o como alteraciones en la conducción, lo cual ocasiona una secuencia anormal de activacion. Las arritmias pueden clasificarse clínicamente por medio del sitio supuesto de origen (es decir, como arritmias supraventriculares, incluidas arritmias auriculares y atrioventriculares, y arritmias ventriculares) y/o por medio de la frecuencia (es decir, bradiarritmias (lentas) y taquiarritmias (rapidas))

En el tratamiento de arritmias cardiacas, el resultado negativo en estudios clinicos (véase, por ejemplo, el resultado del Estudio de Supresion de Arritmia Cardiaca (CAST), reseñado en *New England Journal of Medicine*, 321, 406 (1989)) con fármacos anti-arritmicos "tradicionales", los cuales actuan principalmente desacelerando la velocidad de conduccion (medicamentos anti-arritmicos de clase I), ha estimulado el desarrollo de medicamentos hacia compuestos que selectivamente retrasan la repolarizacion cardiaca, prolongando en esa forma el intervalo QT. Las medicinas anti-arritmicas de clase III pueden definirse como fármacos que prolongan la duración potencial de la accion trans-membrana (que puede ser causada por un bloqueo de corrientes K^+ externas o de un aumento de las corrientes ionicas internas) y el periodo refractario ("*refractoriness*"), sin afectar la conducción cardiaca.



Una de las desventajas claves de los medicamentos conocidos hasta ahora, que actúan retrasando la repolarización (clase III o en otra forma), es que todos ellos son conocidos por exhibir una forma única de pro-arritmia conocida como *torsades de pointes* (taquicardia ventricular en entorchado) que, en ocasiones, puede ser fatal. Desde el punto de vista de la seguridad, la minimización de este fenómeno (que, como se ha demostrado, se presenta también como resultado de la administración de medicamentos no cardíacos tales como fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, antihistaminas y antibióticos) es un problema clave a solucionar en la provisión de fármacos anti-arritmicos efectivos.

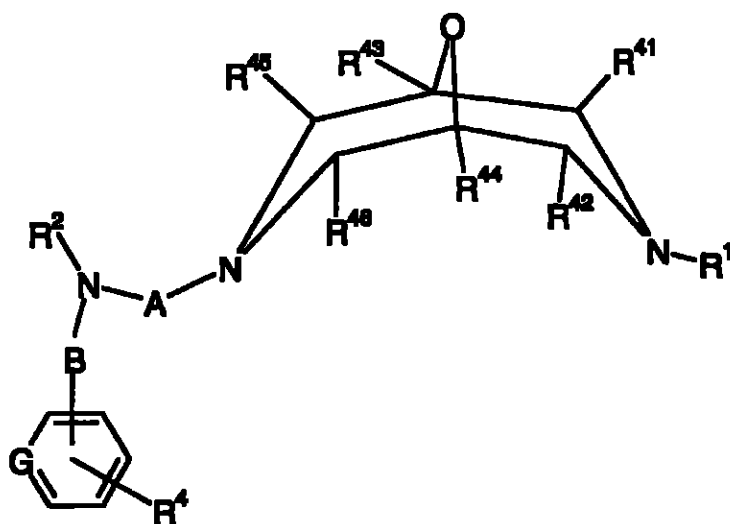
Medicamentos anti-arritmicos a base de bispirdinas (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanos), son conocidos, *entre otras*, de las solicitudes internacionales de patente WO 91/07405 y WO 99/31100, las solicitudes europeas de patente 306 871, 308 843 y 655 228 y las patentes de los Estados Unidos 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 y 5,468,858, así como artículos de publicación periódica incluidos, *entre otros*, *J Med. Chem* 39, 2559, (1996), *Pharmacol Res*, 24, 149 (1991), *Circulation*, 90, 2032 (1994) y *Anal Sci* 9, 429, (1993).

Ciertos compuestos de oxabispirdina se divulgan como curiosidades químicas en *Chem Ber*, 96, 2872 (1963). El uso de algunos otros compuestos de oxabispirdina en el tratamiento de arritmias cardíacas se divulga en WO 01/28992. Métodos para la preparación de tales compuestos de oxabispirdina se divulgan en WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 y WO 02/83691. Compuestos de oxabispirdina de fórmula I, como se definen a continuación, no se divulgan ni se sugieren por ninguno de estos documentos.

Sorpresivamente hemos descubiertos que un grupo novedoso de compuestos a base de oxabispirdina exhiben actividad electrofisiológica y,

por consiguiente, se espera que sean utiles en el tratamiento de arritmias cardiacas. El novedoso grupo de compuestos a base de oxabispirdinas posee propiedades ventajosas, comparadas con compuestos del arte previo, tales como una mayor potencia, mayor selectividad, y/o reducci3n de la depuraci3n total. Estas ventajosas propiedades pueden distinguir el uso de tales compuestos como agentes farmaceuticos disminuyendo la dosis clinica diaria, prolongando la duracion de acci3n, y/o mejorando el perfil de efectos secundarios.

Divulgaci3n de la Invenci3n



De acuerdo con la invencion se proveen compuestos de formula I,

en donde

R^1 representa C_{1-12} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente por uno o mas grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5c}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) o R^1 representa $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ o $-S(O)_2R^{9a}$,

R^{5a} a R^{5c} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, H, C_{1-6} alquilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, arilo, ariloxi, Het^2 , $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), arilo o

Het³, o R^{3d} o R^{3c}, junto con, respectivamente, R^{8a} o R^{8b}, pueden representar C₃₋₆ alquileo (grupo alquileo que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C₁₋₃ alquilo), R⁶ representa H, C₁₋₆ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} y -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}), arilo, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10b}, -C(O)N(R^{10c})R^{10d} o -S(O)₂R^{10e},

R^{10a} a R^{10e} representan independientemente C₁₋₆ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{10a}, R^{10c} o R^{10d} representa H,

R⁷ representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, C₁₋₁₂ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, C₁₋₆ alcoxi, Het⁴, -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} y -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}),

R^{8a} y R^{8b} representan independientemente H, C₁₋₁₂ alquilo, C₁₋₆ alcoxi (dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, -S(O)₂N(R^{9b})R^{9c} y -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}), -D-arilo, -D-ariloxi, -D-Het⁵, -D-N(H)C(O)R^{11a}, -D-S(O)₂R^{12a}, -D-C(O)R^{11b}, -D-C(O)OR^{12b}, -D-C(O)N(R^{11c})R^{11d}, o R^{8a} o R^{8b}, junto con, respectivamente, R^{3d} o R^{3c}, pueden representar C₃₋₆ alquileo (grupo alquileo que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C₁₋₃ alquilo),

R^{11a} a R^{11d} representan independientemente H, C₁₋₆ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{11c} y R^{11d} juntos representan C₃₋₆ alquileo, R^{12a} y R^{12b} representan independientemente C₁₋₆ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo,

D representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, un enlace directo o C₁₋₆ alquileo,

X representa O ó S,

R^{9a} representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ o arilo,

R^{9b} representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, H o C_{1-6} alquilo,

R^{9c} y R^{9d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo y Het⁶), arilo o Het⁷, o R^{9c} representa H,

R^2 representa $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$, $-C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ o $-S(O)_2N(R^{3f})(R^{3g})$,

R^{3a} a R^{3g} representan independientemente C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -E-arilo, -E-Het⁸, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ y $-C(O)N(R^{16c})R^{16d}$), arilo o Het⁹, o R^{3c} y R^{3d} a R^{3g} representan independientemente H,

R^{16a} a R^{16d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, H, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het¹⁰), arilo, Het¹¹, o R^{16c} y R^{16d} juntos representan C_{3-6} alquileno, interrumpido opcionalmente por un átomo O,

E representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, un enlace directo o C_{1-4} alquileno,

Het¹ a Het¹¹ representan independientemente grupos heterociclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o mas heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, oxo, halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, arilo, ariloxi, $-N(R^{17a})R^{17b}$, $-C(O)R^{17c}$, $-C(O)OR^{17d}$, $-C(O)N(R^{17e})R^{17f}$, $-N(R^{17g})C(O)R^{17h}$, $-S(O)_2N(R^{17i})R^{17j}$ y $-N(R^{17k})S(O)_2R^{17l}$,

R^{17a} a R^{17l} representan independientemente C_{1-6} alquilo, arilo o R^{17a} a R^{17k} representan independientemente H,

A representa C_{2-6} alquileno interrumpido opcionalmente por $-S(O)_2N(R^{18a})-$ o $-N(R^{18b})S(O)_2-$ y/o sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo y amino,

B representa $-Z^1-\{[C(O)]_aC(H)(R^{19a})\}_b-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_n-$, $-Z^2-N(R^{18c})S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})-$ o $-Z^2-O-$ (en los cuales seis grupos Z^1 o Z^2 se une al átomo de nitrógeno que porta R^2),

Z^1 representa un enlace directo o C_{1-4} alquileno, opcionalmente interrumpido por $-N(R^{18e})S(O)_2-$ o $-S(O)_2N(R^{18f})-$,

Z^2 representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, C_{2-4} alquileno, opcionalmente interrumpido por $-N(R^{18g})S(O)_2-$ o $-S(O)_2N(R^{18h})-$,

a, b y c representan independientemente 0 ó 1,

n representa 0, 1 ó 2,

R^{18a} a R^{18h} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo,

R^{19a} representa H o, junto con un sustituyente R^4 único en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, R^{19a} representa C_{2-4} alquileno opcionalmente interrumpido o terminado por O, S o $N(R^{20})$,

R^{19b} representa H, C_{1-6} alquilo o, junto con un sustituyente R^4 único en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, R^{19b} representa C_{2-4} alquileno,

R^{20} representa H o C_{1-6} alquilo,

G representa CH o N,

R^4 representa uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de $-OH$, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{21a}$), C_{1-6} alcoxi, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, $-S(O)_2R^{21c}$, $-OS(O)_2R^{21d}$ y arilo, y un

sustituyente R^4 en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, puede

- (i) junto con R^{19a} , representar C_{2-4} alquileo opcionalmente interrumpido o terminado por O, S o N(R^{20c}), o
- (ii) junto con R^{19b} , representar C_{2-4} alquileo,
- R^{21a} a R^{21d} representan independientemente C_{1-6} alquilo,
- R^{22a} y R^{22b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo o juntos representan C_{3-6} alquileo, resultando en un anillo, que contiene nitrógeno, de cuatro a siete miembros, R^{22c} a R^{22o} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo, y

R^{41} a R^{46} representan independientemente H o C_{1-3} alquilo,

en donde cada grupo arilo o ariloxy, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye opcionalmente,

o su derivado farmacéuticamente aceptable,

los cuales compuestos se designan en lo sucesivo "los compuestos de la invención"

Para evitar dudas hay que entender que, donde en esta especificación un grupo se califica por 'definido más arriba en el texto', 'definido mas adelante' o 'definido anteriormente', el dicho grupo abarca la primera definición que ocurra y la más amplia, así como cada una y todas las demás definiciones para ese grupo

A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilo y grupos alcoxi, como se definen en esta solicitud, pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número de suficiente (es decir, un mínimo de tres) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada, y/o cíclicos. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de

75

carbono, tales grupos alquilo y alcoxi pueden ser tambien en parte ciclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo y alcoxi pueden ser igualmente saturados o, cuando hay un numero suficiente (es decir, un minimo de dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por uno o mas átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilo y alcoxi pueden sustituirse ademas por uno o mas átomos halo y, especialmente, fluoro.

A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilenos, como se definen en esta solicitud, pueden ser de cadena recta o, cuando hay un numero suficiente (es decir, un minimo de dos) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada. Tales cadenas alquilenas pueden ser tambien saturadas o, cuando hay un número suficiente (es decir, un minimo de dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturadas y/o interrumpidas por uno o mas átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique lo contrario, grupos alquilenos pueden sustituirse igualmente por uno o más átomos halo.

El término "arilo", cuando se usa en esta solicitud, incluye grupos C_{6-10} arilo tales como fenilo, naftilo y similares. El término "ariloxi", cuando se usa en esta solicitud, incluye grupos C_{6-10} ariloxi tales como fenoxi, naftoxi y similares. Para evitar dudas, los grupos ariloxi designados en esta solicitud se unen al resto de la molécula mediante el átomo O del grupo oxí. A menos que se especifique lo contrario, grupos arilo y ariloxi pueden sustituirse por uno o más sustituyentes, incluidos -OH, halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, $-S(O)_2R^{21c}$, y/o $-OS(O)_2R^{21d}$ (en donde R^{21b} a R^{21d} y R^{22a} a R^{22o} son como se definen anteriormente en el texto). Cuando se sustituyen, los grupos arilo y ariloxi se sustituyen preferiblemente por entre uno y tres sustituyentes.

76

El termino "halo", cuando se usa en esta solicitud, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo

Grupos Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹), que pueden mencionarse, incluyen los que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y en los cuales el número total de átomos en el sistema de anillo se encuentra entre cinco y doce. Grupos Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹) pueden ser completamente saturados, totalmente aromáticos, parcialmente aromáticos y/o bicíclicos en carácter. Grupos heterocíclicos, que pueden mencionarse, incluyen 1-azabíciclo[2.2.2]octanilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinonilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 2,3-dihidrobenczo[b]furanilo, 1,3-dihidrobenczo[c]furanilo, 2,3-dihidropirrólo[2,3-b]piridinilo, dioxanilo, furanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,3-b]tiazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrólo[2,3-b]piridinilo, pirrólo[5,1-b]piridinilo, pirrólo[2,3-c]piridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[e]pirimidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-c]piridinilo, tiocromanilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinilo y similares.

Valores de Het¹, que pueden mencionarse, incluyen 2,3-dihidrobenczo[b]furanilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, piridinilo y tiazolilo

Sustituyentes en grupos Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹) pueden, donde sea apropiado, localizarse en cualquier átomo en el sistema de anillo, incluido un heteroátomo. El punto de unión de grupos Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹) puede ser *mediante* cualquier átomo en el sistema de anillo, incluido (donde sea apropiado) un heteroátomo, o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado, que pueda estar presente como parte del sistema de anillo. Grupos Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹) pueden estar también en la forma N- o S-oxidada.

Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales y solvatos. Sales, que pueden mencionarse, incluyen sales de adición de ácido. Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen también, en los nitrógenos de la oxabispidina o (cuando G representa N) en los nitrógenos de piridilo, sales de amonio cuaternario C₁₋₄ alquilo y N-óxidos, siempre que, cuando un N-óxido esté presente

- (a) ningún grupo Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰ y Het¹¹) contenga un átomo S inoxidado, y/o
- (b) n no represente 0 cuando B representa -Z²-S(O)_n-

Los compuestos de la invención pueden exhibir tautomerismo. Todas sus formas y mezclas tautoméricas se incluyen en el ámbito de la invención.

Los compuestos de la invención pueden contener asimismo uno o más átomos de carbono asimétricos y, por consiguiente, pueden exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo.

Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionaria. Los diferentes

28/28

estereoisómeros pueden aislarse por separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionaria o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden elaborarse mediante reacción de los materiales de partida apropiados, ópticamente activos, bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o mediante derivación, por ejemplo, con un ácido homóquiral, seguido por separación de los ésteres diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen en el ámbito de la invención.

Las abreviaturas se listan al final de esta especificación.

Valores preferidos de cada grupo variable son los siguientes. Tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado, con cualquiera de los valores, definiciones, reivindicaciones, aspectos o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto. En particular, cada uno puede usarse como una limitación individual de la definición más amplia de fórmula (I).

Valores particulares de cada grupo variable son los siguientes. Tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado, con cualquiera de los valores, definiciones, reivindicaciones, aspectos o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto. En particular, cada uno puede usarse como una limitación individual de la definición más amplia de fórmula (I).

R^1 representa C_{1-4} alquilo, grupo alquilo que se sustituye por, como mínimo, un grupo fenilo o fenoxi (ambos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos halo, ciano, metilo, metoxi, flurometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi),

A representa un enlace directo o C_{1-3} alquilenos (tal como C_2 alquilenos),

B representa un enlace directo, C_{1-3} alquilenos (tal como un C_2 alquilenos), o C_{1-3} alcoxi (tal como un C_2 alcoxi, en el cual el oxígeno se une al grupo fenilo que se sustituye opcionalmente con R^4),



R^2 representa $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$ o $-C(O)N(R^{3d})R^{3e}$,

R^{3a} a R^{3b} cada uno representan independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo (tal como metilo, etilo, isopropilo o propilo), G representa carbono, R^{41} a R^{46} representan hidrógeno, y R^4 representa uno o mas sustituyentes opcionales seleccionados de ciano y/o halo (tal como fluoro) y un sustituyente R^4 esta en una posición en el grupo fenilo, que es *orto* y/o *para* a la posición en la cual se une el grupo B

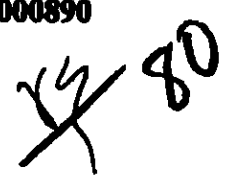
Compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales

R^1 representa C_{1-3} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente por uno o mas grupos seleccionados de halo, arilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, C_{1-5} alquilo, C_{1-4} alcoxi (dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas atomos halo), $-C(O)R^{22c}$ y $-S(O)_2R^{21c}$), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(H)R^{9c}$ y $-N(H)S(O)_2R^{9d}$) o R^1 representa $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ o $-S(O)_2R^{9a}$,

R^{5a} a R^{5c} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, H, C_{1-6} alquilo (último grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido y ariloxi opcionalmente sustituido), arilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, $N(R^{22a})R^{22b}$ (ultimo grupo en que R^{22a} y R^{22b} juntos representan C_{3-6} alquileno), C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcoxi (dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas atomos halo)), Het^3 , o R^{5d} , junto con R^{8a} , representa C_{4-5} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O),

R^6 representa H, C_{1-6} alquilo, arilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ o $-S(O)_2R^{10e}$,

R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representan independientemente C_{1-5} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de halo y arilo opcionalmente sustituido) o arilo opcionalmente sustituido,



R^{10c} y R^{10d} representan independientemente H o C_{1-4} alquilo,

R^7 representa C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alcoxi y Het⁴),

R^{8a} y R^{8b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo (último grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de halo, ciano y nitro), -D-(arilo opcionalmente sustituido), -D-(arilo alcoxi opcionalmente sustituido), -D-Het⁵, -D-N(H)C(O) R^{11a} , -D-C(O) R^{11b} , o R^{8a} , junto con R^{5d} , representa C_{4-5} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un átomo O),

R^{11a} y R^{11d} representan independientemente C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro y arilo opcionalmente sustituido) o arilo opcionalmente sustituido,

D representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, un enlace directo o C_{1-4} alquileno,

R^{9a} representa, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo) o arilo opcionalmente sustituido,

R^{9c} y R^{9d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, C_{1-5} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo opcionalmente sustituido y Het⁶), arilo opcionalmente sustituido o Het⁷, o R^{9c} representa H,

R^2 representa -S(O)₂ R^{3a} , -C(O)OR^{3b}, -C(O) R^{3c} o -C(O)N(R^{3d}) R^{3e} ,

R^{3a} a R^{3e} representan independientemente C_{1-5} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo opcionalmente sustituido y Het⁸), arilo opcionalmente sustituido o Het⁹, o R^{3d} representa H,

Het¹ y Het³ a Het⁹ representan independientemente grupos heterociclicos que contienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, oxo, halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, fenilo, -N(H) R^{17a} , -C(O) R^{17c} , -N(H)C(O) R^{17h} y -N(H)S(O)₂ R^{17j} ,

R^{17a} , R^{17c} , R^{17h} y R^{17j} representan independientemente C_{1-4} alquilo o arilo opcionalmente sustituido, o R^{17a} , R^{17c} y R^{17h} representan independientemente H, A representa C_{2-4} alquileo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH y amino, B representa $-Z^1-$, $-Z^2-N(H)-$, $-Z^2-C(O)N(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_2-$, $-Z^2-N(H)S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(H)-$ o $-Z^2-O-$ (seis últimos grupos en los que Z^2 se une al átomo de nitrógeno que porta R^2),

Z^1 representa un enlace directo o C_{1-4} alquileo,

Z^2 representa C_{2-4} alquileo,

R^{19b} representa H, C_{1-4} alquilo, o, junto con un sustituyente R^4 único en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, R^{19b} representa C_{2-4} alquileo,

cuando G representa N, G está en la posición *orto* o, en particular, la posición *para* relativa al punto de unión de B,

cuando G representa N, R^4 está ausente o representa un grupo ciano único,

R^4 está ausente (es decir, representa H) o representa uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-C(O)N(R^{22c})R^{22f}$, y $-N(R^{22m})S(O)_2-C_{1-4}$ alquilo, o un sustituyente R^4 en una posición del grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, junto con R^{19b} , puede representar C_{2-4} alquileo,

R^{21c} representa C_{1-4} alquilo,

R^{22c} , R^{22e} , R^{22f} y R^{22m} representan independientemente H o C_{1-4} alquilo,

R^{41} a R^{46} representan independientemente H,

sustituyentes opcionales en grupos arilo y ariloxi son, a menos que se especifique lo contrario, uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi (dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos halo), $-N(H)S(O)_2R^{21b}$ y $-S(O)_2N(H)R^{22o}$

Compuestos más preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales

R¹ representa un C₁₋₆ alquilo de cadena recta o ramificada, o en parte ciclico/aciclico, grupo alquilo que se interrumpe opcionalmente por oxigeno y/o se sustituye por

(i) uno o más grupos halo o OR^{5b}, y/o (ii) un grupo seleccionado de (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas (por ejemplo, uno a tres) e sustituyentes seleccionados de halo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alcoxi (dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas atomos halo (por ejemplo, fluoro)), -C(O)-C₁₋₃ alquilo y -S(O)₂-C₁₋₄ alquilo), Het¹, -C(O)R^{5a}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)N(R^{8a})R^{5d}, -OC(O)N(H)R^{8b} y -S(O)₂-C₁₋₄ alquilo, o R¹ representa -C(O)OR⁷, -C(O)N(R^{8a})R^{5d} o -S(O)₂-C₁₋₃ alquilo,

Het¹ representa un grupo heterocíclico, de cuatro (por ejemplo, cinco) a diez miembros, que contiene uno a tres heteroatomos seleccionados de oxigeno, nitrógeno y/o azufre, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas (por ejemplo, uno a tres) sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi y -C(O)-C₁₋₄ alquilo,

R^{5a}, R^{5b} y R^{5d} representan independientemente H, C₁₋₅ alquilo, fenilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, pirrolidin-1-ilo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ alcoxi (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas atomos halo (por ejemplo, fluoro)) o Het³,

R^{5c} representa H o C₁₋₅ alquilo (sustituido opcionalmente por fenilo o fenoxi, dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y C₁₋₂ alquilo),

Het³ representa un grupo heterocíclico de cinco a diez miembros, que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados de oxigeno y nitrogeno, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, C₁₋₂ alquilo y -C(O)-C₁₋₄ alquilo,

R⁶ representa H, C₁₋₄ alquilo, fenilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más grupos ciano), -C(O)O-C₁₋₃ alquilo, -C(O)N(R^{10c})R^{10d} o -S(O)₂R^{10e},

R^{10c} y R^{10d} representan independientemente H o C₁₋₃ alquilo,

R^{10c} representa C_{1-5} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas átomos fluoro) o fenilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alcoxi),

R^7 representa C_{1-5} alquilo sustituido opcionalmente por Het^4 ,

Het^4 representa un grupo heterocíclico de cinco a diez miembros, que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados de oxígeno y nitrógeno, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de C_{1-2} alquilo y $-C(O)-C_{1-4}$ alquilo,

R^{8a} y R^{8b} representan independientemente H, C_{1-3} alquilo o $-D-(fenilo)$, la parte fenilo de cuyo ultimo grupo se sustituye opcionalmente por uno o más (por ejemplo, uno a tres) sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alcoxi,

D representa C_{1-3} alquilenos (por ejemplo, CH_2 o $C(CH_3)_2$),

R^2 representa $-S(O)_2R^{3a}$ o $-C(O)N(R^{3d})R^{3c}$,

R^{3a} representa C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente por fenilo o uno o más átomos halo (por ejemplo, fluoro)), fenilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más (por ejemplo, uno a tres) sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alcoxi) o Het^9 ,

Het^9 representa un grupo heterocíclico de cinco a diez miembros, que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo que se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-2} alquilo y C_{1-2} alcoxi,

R^{3d} y R^{3c} representan independientemente H o C_{1-3} alquilo (ultimo grupo que es fenilo o uno o mas átomos halo (por ejemplo, fluoro)), fenilo (último grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas (por ejemplo, uno a tres) sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alcoxi),

A representa C_2 *n*-alquilenos o C_3 *n*-alquilenos, ultimo grupo que se sustituye opcionalmente, en la posición 2, relativa al punto de unión, al N-átomo de oxabispidina, por $-OH$,

B representa $-Z^1-$, $-Z^2-N(H)-$, $-Z^2-C(O)N(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_2-$ o $-Z^2-O-$ (cuatro ultimos grupos en los que Z^2 se une al átomo de nitrógeno que porta R^2),

Z^1 representa C_{1-4} alquilenos,

84

Z^2 representa C_{2-3} alquilenos,

R^{19b} , junto con un sustituyente R^4 único en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, representa C_{2-3} alquilenos,

G representa CH,

R^4 está ausente (es decir, representa H) o representa uno o dos grupos ciano en la posición *orto* y/o, particularmente, la posición *para* relativa al punto de unión del grupo B, o alternativamente, cuando B representa $-Z^2-C(O)N(R^{19b})-$,

- (i) un sustituyente R^4 en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, junto con R^{19b} , puede representar C_{2-3} alquilenos, y
- (ii) R^4 puede representar además un grupo nitro en la posición *para* relativa al punto de unión del grupo B

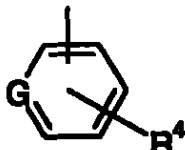
Compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, a menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos variables tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto o en los párrafos (a) a (d) a continuación

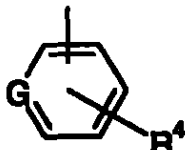
- (a) R^1 representa un grupo C_1-C_5 alquilo, (tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo), el cual se sustituye opcionalmente por un grupo seleccionado de fenilo, 2-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2,4-diciano-fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-piridina, 4-piridina, 2-cloro-3-piridina, 6-metoxi-3-piridina, 2,6-dicloro-4-piridina, 4,5-dimetil-2-furano, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-fenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-dimetil-4-isoxazol, 2,4-dimetil-5-(1,3-tiazol),

(1-metil-2-(1H-imidazol), 2,6-dimetilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, o 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, y/o interrumpido o terminado opcionalmente por un átomo de oxígeno,

(b) R^{41} a R^{46} son hidrógeno,

(c) R^2 representa metilsulfonilo, aminocarbonilo, N,N-dimetilamino-carbonilo, fenilsulfonilo, etilsulfonilo, N-metilaminocarbonilo, trifluorometilsulfonilo, acetilo, o isopropilsulfonilo,

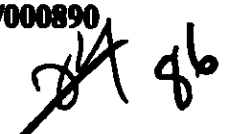


(d) el grupo  representa fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, o 4-clorofenilo

Compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales R^1 representa un C_{1-6} alquilo de cadena recta o ramificada, o en parte cíclico/acíclico, grupo alquilo que se interrumpe opcionalmente por oxígeno y/o se sustituye por

(i) uno o más grupos halo o OR^{5b} , y/o (ii) un grupo seleccionado de (último grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más (por ejemplo, uno a tres) sustituyentes seleccionados de halo, ciano, C_{1-4} alquilo (por ejemplo, metilo o C_4 alquilo tal como *terc*-butilo), C_{1-2} alcoxi (los cuales grupo C_{1-4} alquilo y C_{1-2} alcoxi se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos halo (por ejemplo, fluoro)), $-C(O)-C_{1-2}$ alquilo y $-S(O)_2-C_{1-2}$ alquilo), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)N(H)R^{8a}$ y $-S(O)_2-C_{1-4}$ alquilo,

Het^1 representa un grupo heterocíclico de cinco a seis miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes seleccionados de halo (por ejemplo, cloro), C_{1-2} alquilo y C_{1-2} alcoxi,



R^{5a} y R^{5b} representan independientemente fenilo sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-2} alquilo y C_{1-2} alcoxi, R^{5c} representa C_{1-3} alquilo sustituido por fenilo o fenoxi (dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o dos grupos ciano),

R^6 representa H, C_{1-4} alquilo, $-C(O)O-C_{1-5}$ alquilo, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ o $-S(O)_2R^{10e}$,

R^{10c} y R^{10d} representan independientemente H o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo), R^{10e} representa C_{1-3} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas atomos fluoro),

R^{8a} representa C_{1-4} alquilo (por ejemplo, *tert*-butilo) o $-D$ -(fenilo),

R^2 representa $-S(O)_2R^{3a}$ o $-C(O)N(R^{3d})R^{3e}$,

R^{3a} representa C_{1-2} alquilo (sustituido opcionalmente por fenilo o uno o mas átomos halo (por ejemplo, fluoro)),

R^{3d} y R^{3e} representan independientemente H o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo),

A representa C_2 o C_3 *n*-alquileno,

B representa $-Z^1-$ o $-Z^2-O-$ (ultimo grupo en que Z^2 se une al átomo de nitrógeno que porta R^2),

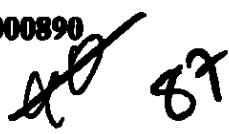
Z^1 representa C_{1-3} alquileno,

Z^2 representa C_{2-3} *n*-alquileno (por ejemplo, C_2 *n*-alquileno),

R^4 está ausente (es decir, representa H) o representa un grupo ciano en la posición *para* relativa al punto de unión del grupo B

Compuestos especialmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales

R^1 representa un C_{1-3} alquilo de cadena recta o ramificada sustituido por OR^{5b} , fenilo (último grupo que se sustituye opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, *tert*-butilo, metilo, metoxi (dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno a tres atomos fluoro), $-C(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-N(H)C_{3-4}$ alquilo o $-C(O)N(H)R^{8a}$,



Het¹ representa un grupo heterocíclico, de cinco o seis miembros, aromático, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, metilo y metoxi,

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente fenilo sustituido opcionalmente por uno o dos grupos metilo o metoxi,

R^{5c} representa H o bencilo,

R⁶ representa -C(O)O-C₃₋₄ alquilo, -C(O)N(R^{10c})R^{10d} o -S(O)₂CH₃,

R^{10c} y R^{10d} representan independientemente metilo o, preferiblemente, H,

R^{8a} representa *terc*-butilo, CH₂-fenilo o C(CH₃)₂-fenilo,

R² representa -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)NH₂, o, particularmente, -S(O)₂CH₃,

A representa -(CH₂)₂-,

B representa -(CH₂)₁₋₃- (por ejemplo, -CH₂- o -(CH₂)₃-) o -(CH₂)₂-O- (último grupo en que la parte -(CH₂)₂- se une al átomo de nitrógeno que porta R²)

Compuestos preferidos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos divulgados mas adelante En este respecto, compuestos preferidos de la invención, que podrían mencionarse, incluyen

- (i) *terc*-butil [2-(7-{2-[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)-amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]- carbamato,
- (ii) *terc*-butil {2-[7-(2-{(aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]-amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]}- carbamato,
- (iii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2- oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il}etil)- metanosulfonamida,
- (iv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2- oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (v) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida,

- (vi) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]urea,
- (vii) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]-N-(*terc*-butil)acetamida,
- (viii) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]-N-benciloacetamida,
- (ix) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]-N-(1-metil-1-feniletíl)acetamida,
- (x) N-(*terc*-butil)-2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1] non-3-il)acetamida,
- (xi) N-bencilo-2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)acetamida,
- (xii) 2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)-N-(1-metil-1-fenil-etíl)acetamida,
- (xiii) *terc*-butil [2-(7-{2-[[3-(4-cianofenil)propil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)etil]-carbarnato,
- (xiv) N-(*terc*-butil)-2-(7-{2-[[3-(4-cianofenil)propil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1] non-3-il)acetamida,
- (xv) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[3-(4-cianofenil)propil]metanosulfonamida,
- (xvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(2,6-dimetilfenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xvii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xix) N-(2-{7-[2-(4-acetilfenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo-[3 3 1] non-3-il}etil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]urea,

- (xx) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-feniletıl)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo [3 3 1]non-3-ıl]etil}urea,
- (xxi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(3-fluorofenıl)etil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)urea,
- (xxii) N-(2-{7-[(2-cloropıridın-3-ıl)metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo-[3 3 1]non-3-ıl}etil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metano-sulfonamıda,
- (xxiii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(6-metoxıpıridın-3-ıl) metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)-metanosulfonamıda,
- (xxiv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(4,5-dimetıl-2-furıl)-metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)-metanosulfonamıda,
- (xxv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xxvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(trifluorometıl)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)metanosulfonamıda,
- (xxvii) N-{2-[7-(4-clorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamıda,
- (xxviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(difluorometoxi)-bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)-metanosulfonamıda,
- (xxix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(metılsulfonıl)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)metanosulfonamıda,
- (xxx) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,4-difluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,5-diclorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxiii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[3-(trifluorometıl)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)metanosulfonamıda,
- (xxxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamıda,

- (xxxv) N-{2-[7-(2-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}-N-[2-(4-cianofenoxı)etil]metanosulfonamıda,
- (xxxvi) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-(2-{7-[(2,6-dıcloropırıdın-4-ıl)metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)-metanosulfonamıda,
- (xxxvii) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-{2-[7-(pırıdın-4-ılmetıl)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxviii) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-{2-[7-(pırıdın-3-ılmetıl)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxix) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-(2-{7-[(3,5-dımetılısoxazol-4-ıl)metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)-metanosulfonamıda,
- (xli) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-(2-{7-[(2,4-dımetıl-1,3-tıazol-5-ıl)metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)metano-sulfonamıda,
- (xlii) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-(2-{7-[(1-metıl-1H-ımdazol-2-ıl)metıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)-metanosulfonamıda,
- (xliii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xliv) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-{2-[7-(3-fenılpropıl)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xlv) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-(2-{7-[3-(4-cianofenıl)propıl]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl}etil)metano-sulfonamıda,
- (xlvi) N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N-{2-[7-(2,6-dımetıl-bencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}metanosulfonamıda,
- (xlvii) N-{2-[7-(4-*terc*-butıl-bencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl]etil}-N-[2-(4-cianofenoxı)etil]metanosulfonamıda,
- (xlviii) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-ıl)etil]-N-[2-(4-cianofenoxı)etil]-N',N'-dımetılurea,

- (xlix) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetilurea,
- (l) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (li) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea,
- (lii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(difluorometoxi)-bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (liii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetil-N-{2-[7-(2-fenil-etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (liv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (lv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(3-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (lvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetil-N-{2-[7-(3-fenil-propil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (lvii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-feniletíl)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil) metanosulfonamida,
- (lx) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxi) N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lxii) N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lxiii) N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,

92

- (lxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(2-fenoxietil)metanosulfonamida,
- (lxv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(2-feniletil)metanosulfonamida,
- (lxvi) N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-fenoxietil)metanosulfonamida,
- (lxvii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxviii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-clorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lix) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}bencenosulfonamida,
- (lxx) N-(4-cianobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxi) N-(2-cianobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxii) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(4-fluorobencilo)metanosulfonamida,
- (lxxiii) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(3-fluorobencilo)metanosulfonamida,
- (lxxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[4-(difluorometoxi)bencilo]metanosulfonamida,
- (lxxv) N-(4-clorobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxvi) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}etanosulfonamida,
- (lxxvii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N'-metilurea,
- (lxxviii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea,
- (lxxix) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,

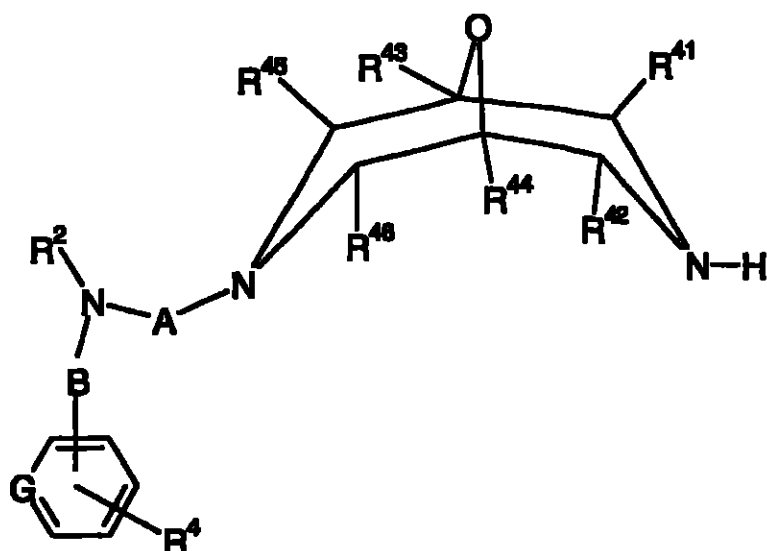
- (lxxx) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxxxi) N-bencilo-N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxxxii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,
- (lxxxiii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}acetamida,
- (lxxxiv) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (lxxxv) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}propan-2-sulfonamida, y
- (lxxxvi) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(4-fluorobencilo)urea,

o su derivado farmacéuticamente aceptable

Preparación

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

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



II

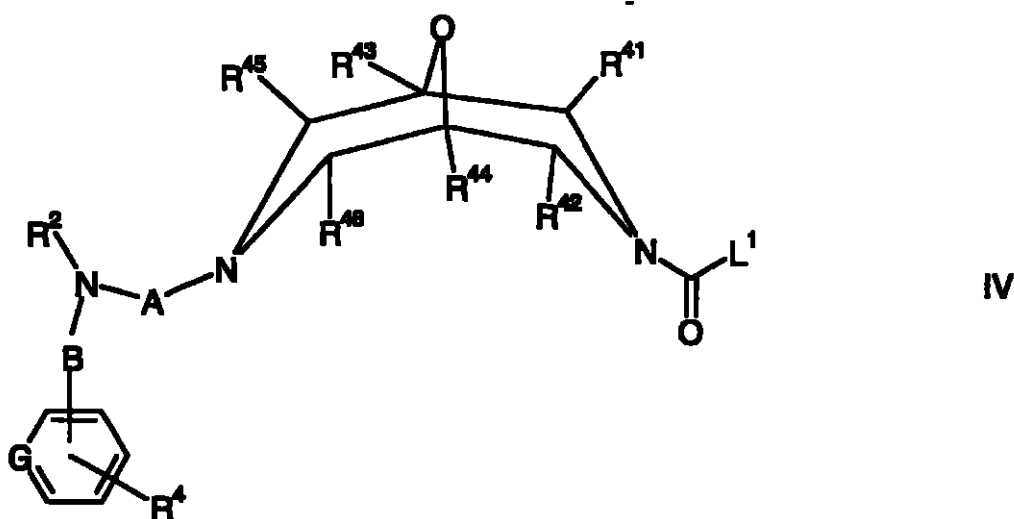
OK 94

en donde R^2 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula III,



en donde L^1 representa un grupo saliente tal como halo, alcanosulfonato, perfluoroalcanosulfonato, arenosulfonato, $-OC(O)XR^7$, imidazol o $R^{23}O-$ (en donde R^{23} representa, por ejemplo, C_{1-10} alquilo o arilo, los cuales grupos se sustituyen opcionalmente por uno o más grupos halo o nitro) y X, R^1 y R^7 son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo a entre temperatura de la sala y temperatura de reflujo en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio o un bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio) y un disolvente apropiado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, THF, tolueno, agua, un alcohol alquílico inferior (por ejemplo, etanol) o sus mezclas),

(b) para compuestos de formula I en la cual R^1 representa $-C(O)XR^7$ o $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, reacción de un compuesto de formula IV,



en donde R^2 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B, G y L^1 son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula V,



en donde R^{24} representa $-XR^7$ o $-N(R^{8a})R^{5d}$ y R^{5d} , R^7 , R^{8a} y X son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo bajo condiciones similares a las descritas mas arriba en el texto (paso (a) del proceso),

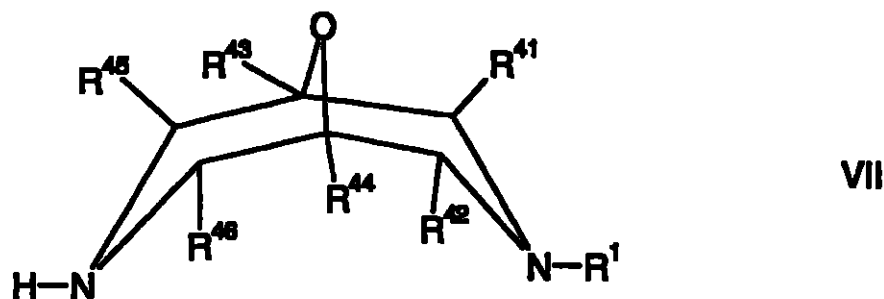
~~28~~ 95

(c) para compuestos en los cuales R^1 representa $-C(O)N(H)R^{8a}$, reaccion de un compuesto de fórmula II, como se define mas arriba en el texto, con un compuesto de formula VI,

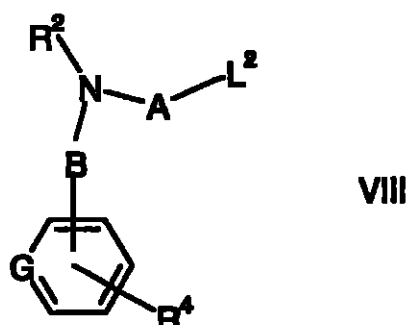


en donde R^{8a} es como se define mas arriba en el texto, por ejemplo a entre $0^\circ C$ y temperatura de reflujo en la presencia de un disolvente organico apropiado (por ejemplo, diclorometano), o mediante síntesis de fase solida bajo condiciones conocidas por los expertos en el arte,

(d) reaccion de un compuesto de fórmula VII,



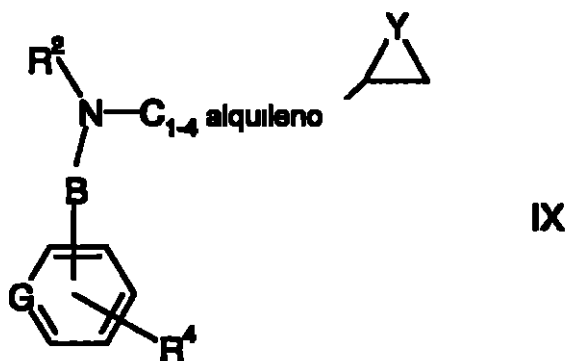
en donde R^1 y R^{41} a R^{46} son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de formula VIII,



en donde L^2 representa un grupo saliente tal como halo, alcanosulfonato (por ejemplo, mesilato), perfluoroalcanosulfonato o arenosulfonato (por ejemplo, bencenosulfonato, 2- ó 4-nitrobencenosulfonato o, particularmente, toluenosulfonato) y R^2 , R^4 , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo, entre $35^\circ C$ y temperatura de reflujo) en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio) y un disolvente organico apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, sulfóxido

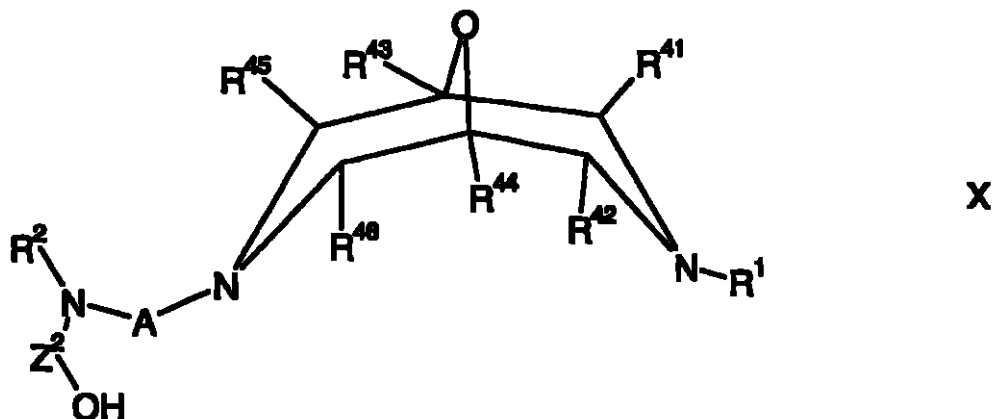
de dimetilo, *N,N*- dimetilformamida, un alcohol alquilo inferior (por ejemplo, etanol), acetato de isopropilo o sus mezclas),

(e) para compuestos de formula I en la cual A representa C₃₋₆ alquileo sustituido en la posición 2 (relativa al átomo N de la oxabispidina) por -OH o amino, reacción de un compuesto de formula VII, como se define mas arriba en el texto, con un compuesto de formula IX,



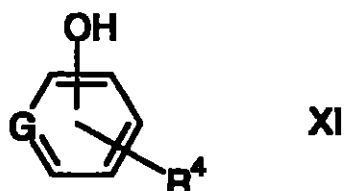
o su derivado protegido, en donde Y representa O ó NH y R², R⁴, B y G son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo, 60°C a reflujo) en la presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol alquilo inferior (por ejemplo, IPA), acetonitrilo, o una mezcla de un alcohol alquilo inferior y agua),

(f) para compuestos de formula I en la cual B representa -Z²-O-, reaccion de un compuesto de fórmula X,



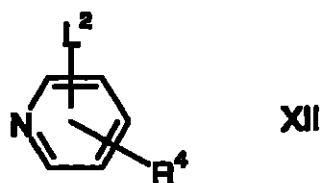
en donde R¹, R², R⁴¹ a R⁴⁶, A y Z² son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula XI,

102 97



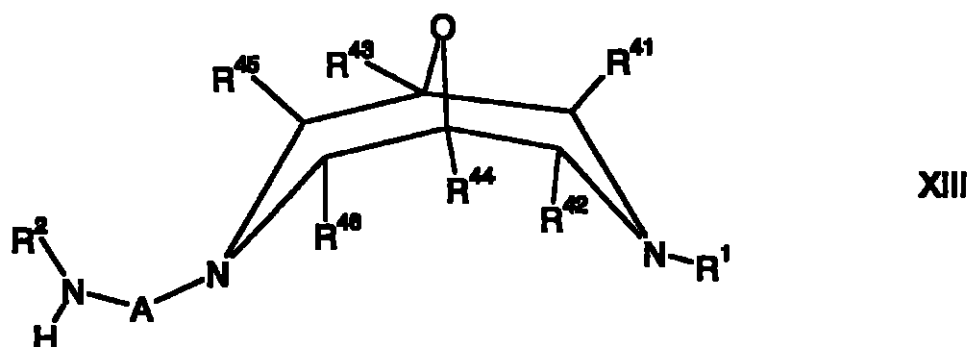
en donde R^4 y G son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo bajo condiciones tipo Mitsunobu por ejemplo, a entre temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) y temperatura de reflujo en la presencia de una fosfina terciaria (por ejemplo, tributilfosfina o trifenilfosfina), un derivado de azodicarboxilato (por ejemplo, dietilazodicarboxilato o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un disolvente organico apropiado (por ejemplo, diclorometano o tolueno),

(g) para compuestos de formula I en la cual G representa N y B representa -Z²-O-, reaccion de un compuesto de formula X, como se define mas arriba en el texto, con un compuesto de formula XII,

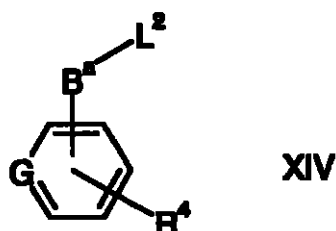


en donde R^4 y L^2 son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo a entre 10°C y temperatura de reflujo en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, hidruro de sodio) y un disolvente apropiado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida),

(h) para compuestos de fórmula I en la cual B es como se define más arriba en el texto, excepto que no representa un enlace directo, reaccion de un compuesto de formula XIII,

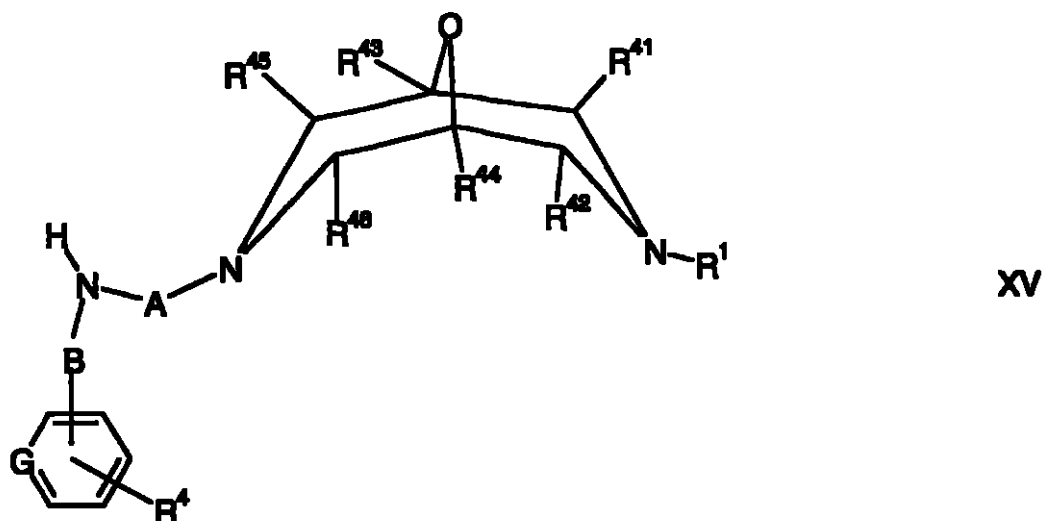


en donde R^1 , R^2 , R^{41} a R^{46} y A son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula XIV,



en donde B^a representa B como se define mas arriba en el texto, excepto que no representa un enlace directo, y R⁴, G, y L² son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo, entre 35°C y temperatura de reflujo) en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio) y un disolvente organico apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, sulfoxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida, un alcohol alquilico inferior (por ejemplo, etanol), acetato de isopropilo o sus mezclas),

(1) reaccion de un compuesto de fórmula XV,



en donde R^1 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de formula XVI,



en donde L^3 representa un grupo saliente apropiado (tal como halo, $-OS(O)_2R^{3a}$, $-OC(O)OR^{3b}$, $-OC(O)R^{3c}$ o $-NH_2$), y R^2 es como se define mas arriba en el texto, por ejemplo bajo condiciones conocidas por los expertos en el arte (tal como (1) cuando R^2 representa $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ o

~~15~~ 99
S(O)₂N(R^{3f})(R^{3g}) y L³ representa halo o -OS(O)₂R^{3a}, reaccion a entre temperatura sub-ambiente (por ejemplo, 0 a 10°C) y temperatura ambiente (por ejemplo, 20 a 30°C) en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, trietilamina) y un disolvente apropiado (por ejemplo, DCM), y (2) cuando R² representa -C(O)N(R^{3d})(R^{3e}) y L³ representa -N(R^{3d})(R^{3e}), reaccion a temperatura elevada (por ejemplo, 110 a 150°C, tal como 130°C)),

(j) para compuestos de fórmula I en la cual R² representa -C(O)N(H)R^{3d}, reaccion de un compuesto de fórmula XV, como se define mas arriba en el texto, con un compuesto de formula XVII

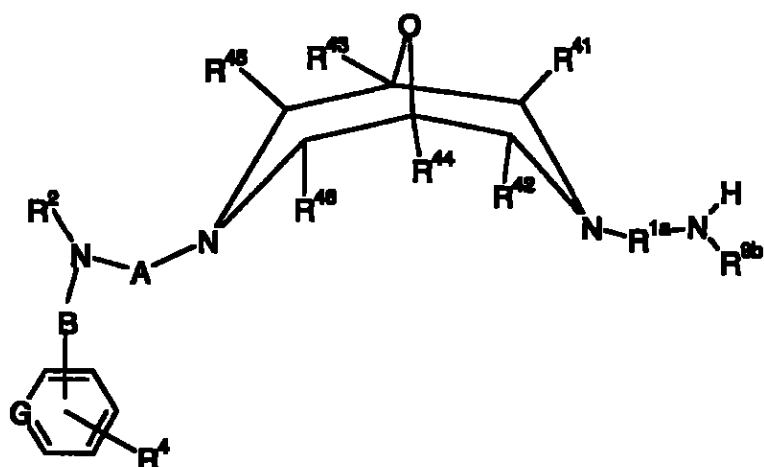


XVII

en donde R representa un cation de metal monovalente (por ejemplo, un cation de metal alcalino, tal como un ión de potasio) o R representa R^{3d} como se define más arriba en el texto, excepto que no representa H, por ejemplo bajo condiciones conocidas por los expertos en el arte (tal como cuando R representa un ión de potasio, reaccion a temperatura ambiente (por ejemplo, 15 a 30°C) en la presencia de un acido apropiado (por ejemplo, acido acetico) y un disolvente apropiado (por ejemplo, 1,4-dioxano, agua, o su mezcla),

(k) para compuestos de formula I en la cual R¹ representa C₁₋₁₂ alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes como se define más arriba con respecto a R¹, el cual sustituyente(s) es (incluyen) un grupo -N(R^{9b})S(O)₂R^{9d}, reaccion de un compuesto de fórmula XVIII,

107/100



XVIII

en donde R^{1a} representa C_{1-12} alquileo, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes como se define más arriba con respecto a R^1 , y R^2 , R^4 , R^{9b} , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de formula XIX,



XIX

en donde R^{9d} y L^2 son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, a temperatura ambiente (tal como desde 15 a 30°C) en la presencia de una base apropiada (tal como tal como trietilamina, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio) y un disolvente apropiado (tal como DCM, $CHCl_3$, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, o sus mezclas),

(I) para compuestos de formula I en la cual R^1 representa C_{1-12} alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes, como se define mas arriba con respecto a R^1 , el cual sustituyente(s) es (incluyen) un grupo - $S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ o - $N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, reacción de un compuesto de formula II, como se define mas arriba en el texto, con un compuesto de formula XIXA o XIXB,



XIXA



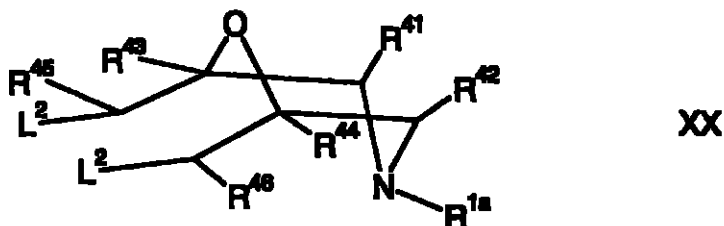
XIXB

en donde L^1 , R^{1a} , R^{9b} , R^{9c} y R^{9d} son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, a temperatura ambiente a reflujo en la presencia de una base apropiada (tal como tal como trietilamina, carbonato de potasio

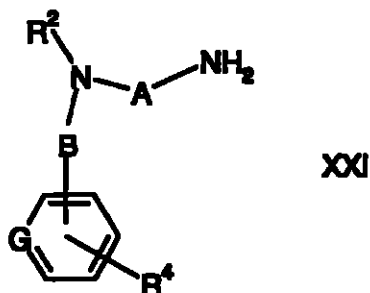
~~101~~ 101

bicarbonato de sodio) y un disolvente apropiado (tal como DCM, CHCl_3 , acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, o sus mezclas),

(m) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{5d}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9a}$, reacción de un compuesto de fórmula XX,



en donde R^{1a} representa $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{5d}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9a}$ y R^{5d} , R^7 , R^{8a} , R^{9a} , R^{41} a R^4 y L^2 son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula XXI,

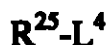


en donde R^2 , R^4 , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo a entre temperatura de la sala y temperatura de reflujo en la presencia de una base apropiada (por ejemplo, bicarbonato de sodio o carbonato de potasio) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, acetonitrilo),

(n) para compuestos de fórmula I, los cuales son derivados de nitrógeno de oxabispidina - N-óxido, oxidación del correspondiente nitrógeno de oxabispidina de un compuesto correspondiente de fórmula I, en la presencia de un agente oxidante apropiado (por ejemplo, *m*CPBA), por ejemplo a 0°C en la presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano),

102/102

(o) para compuestos de fórmula I, los cuales son derivados de amonio cuaternario C₁₋₄ alquilo, en los que el grupo alquilo se une a un nitrógeno de oxabispidina, reacción, en el nitrógeno de oxabispidina, de un compuesto correspondiente de fórmula I, con un compuesto de fórmula XXII,



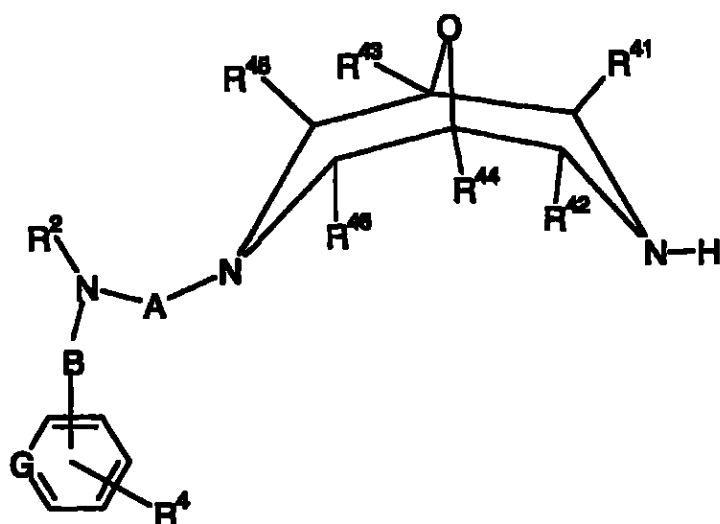
XXII

en donde R²⁵ representa C₁₋₄ alquilo y L⁴ es un grupo saliente tal como halo, alcanosulfonato o arenosulfonato, por ejemplo temperatura de la sala en la presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida), seguido por purificación (usando por ejemplo, HPLC) en la presencia de un proveedor de ión contrario apropiado (por ejemplo, NH₄OAc),

(o) conversión de un sustituyente R⁴ en otro, usando técnicas bien conocidas por lo expertos en el arte,

(p) introducción de uno o más sustituyentes R⁴ (adicionales) en el anillo aromático usando técnicas bien conocidas por lo expertos en el arte (por ejemplo, cloración),

(q) para compuestos de fórmula I, en donde R¹ representa C₁₋₁₂ alquileo, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes como se define más arriba con respecto a R¹, reacción de un compuesto de fórmula II

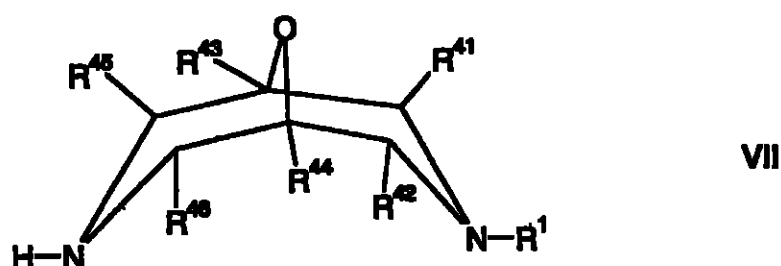


II

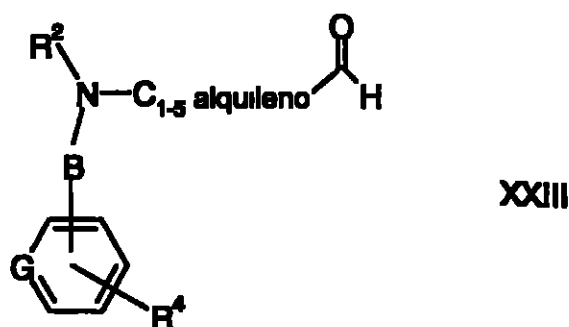
103

en donde R^2 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, con el aldehído apropiado, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, a temperatura ambiente, tal como desde 15 a 30°C) en la presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o compuestos similares) y un disolvente apropiado (tal como 1,2-dicloroetano, dicloroetano, metanol, etanol o sus mezclas),

(r) reacción de un compuesto con formula VII



en donde R^1 y R^{41} a R^{46} son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula XXIII



en donde R^2 , R^4 , B y G son como se definen anteriormente en el texto, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, a temperatura ambiente, tal como desde 15 a 30°C) en la presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o compuestos similares donadores de hidruro) y un disolvente apropiado (tal como 1,2-dicloroetano, dicloroetano, metanol, etanol o sus mezclas), o (s) desproteccion de un derivado protegido de un compuesto de formula I como ya se definió

Compuestos de fórmulas II, IV, VII, VIII, IX, X, XIII, XV, XVIII, XX y XXI pueden prepararse de acuerdo o por analogía con los procedimientos

~~104~~ 104

descritos o mencionados en WO 01/28992, WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 y WO 02/83691, las divulgaciones de cuyos documentos se incorporan por la presente solicitud por referencia

Compuestos de fórmulas III, V, VI, XI, XII, XIV, XVI, XVII, XIX, XIXA, XIXB, XXII y sus derivados, se encuentran disponibles en el comercio, se conocen en la literatura, o pueden obtenerse por analogía con los procesos descritos en esta solicitud, o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas estándar, de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos apropiados y condiciones de reacción

Sustituyentes en el grupo(s) arilo (por ejemplo, fenilo), y (si fuere apropiado) heterocíclico, en compuestos definidos en esta solicitud pueden convertirse a otros sustituyentes reivindicados usando técnicas bien conocidas por lo expertos en el arte. Por ejemplo, hidroxilo puede convertirse en alcoxi, fenilo puede halogenarse para producir halofenilo, nitro puede reducirse para producir amino, halo puede desplazarse por ciano, etc

La persona experta en el arte observará igualmente que varias interconversiones de sustituyente estándar o grupo funcional y transformaciones en ciertos compuestos de fórmula I proveerán otros compuestos de fórmula I. Por ejemplo, carbonilo puede reducirse a hidroxilo o alqueno, e hidroxilo puede convertirse en halo

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

Se observará por las personas expertas en el arte que, en el proceso ya descrito, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden protegerse, o pueden necesitar ser protegidos, por grupos protectores

105

Grupos funcionales, que es deseable proteger, incluyen hidroxil, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxil incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), grupos tetrahidropirranilo y alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metil- y etilcarbonilo). Grupos protectores apropiados para amino incluyen bencilo, sulfonamido (por ejemplo, bencenosulfonamido), *tert*-butiloxycarbonilo, 9-fluorenil-metoxycarbonilo o bencilooxycarbonilo. Grupos protectores apropiados para amidino y guanidino incluyen bencilooxycarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres C₁₋₆ alquílicos o bencílicos.

La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de los pasos de reacción descritos más arriba en el texto. Grupos protectores pueden retirarse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por las personas expertas en el arte y como se describe más adelante.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera alternativa, y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos del proceso individuales mencionados en esta solicitud pueden ejecutarse en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente en la línea general (es decir, pueden agregarse sustituyentes a, y/o efectuarse transformaciones químicas sobre, intermedios diferentes a aquellos asociados más arriba en el texto con una reacción particular). Esto dependerá, *entre otros*, de factores tales como la naturaleza de otros grupos

~~104~~ 106

funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios claves y la estrategia del grupo protector (si lo hubiere) a adoptarse. Claramente, el tipo de química involucrada influenciará la elección del reactivo que se utiliza en dichos pasos sintéticos, la necesidad y tipo de grupos protectores que se emplean, y la secuencia para realizar la síntesis.

Se observará además por las personas expertas en el arte que, aunque ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula I, que pueden elaborarse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse parenteral u oralmente y, posteriormente, metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención, que son farmacológicamente activos. Por consiguiente, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Mas aun, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

Todos los profármacos de compuestos de fórmula I se incluyen en el ámbito de la invención.

Algunos de los intermedios mencionados anteriormente en el texto son novedosos. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee en consecuencia (a) un compuesto de fórmula II, como se define más arriba en el texto, o su derivado protegido, (b) un compuesto de fórmula IV, o su derivado protegido, (c) un compuesto de fórmula VIII, o su derivado protegido, (d) un compuesto de fórmula IX, o su derivado protegido, (e) un compuesto de fórmula X, o su derivado protegido, (f) un compuesto de fórmula XIII, o su derivado protegido, (g) un compuesto de fórmula XV, o su derivado protegido, siempre que A se interrumpa por $-S(O)_2N(R^{18a})-$ o $-N(R^{18b})S(O)_2-$ y/o B represente $-Z^1-[C(O)]_aC(H)(R^{19a})-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-N(R^{18c})S(O)_2-$ o $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})$, en donde R^{19a} es distinto de H y R^{19b} es distinto de H o C_{1-6} alquilo, (h) un compuesto de fórmula XVIII, o su

derivado protegido, y (i) un compuesto de fórmula XXI, o su derivado protegido

Uso Médico y Farmacéutico

Los compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, son indicados como productos farmacéuticos. Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proveen los compuestos de la invención para uso como productos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad electrofisiológica miocárdica, por ejemplo como se demuestra en la prueba que se describe a continuación.

Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles tanto en la profilaxis como en el tratamiento de arritmias y, en particular, arritmias auriculares y ventriculares.

En consecuencia, los compuestos de la invención son indicados en el tratamiento o profilaxis de cardiopatías, o en indicaciones relacionadas con cardiopatías, en las cuales se considera que las arritmias juegan un papel importante, incluidas cardiopatía isquémica, ataque súbito al corazón, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca y episodios trombolíticos.

En el tratamiento de arritmias, se ha descubierto que los compuestos de la invención retrasan selectivamente la repolarización cardíaca y aumentan el período refractario.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de

108

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una persona que padece de, o es susceptible a, dicha enfermedad

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral, subcutánea, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, intranasal, por inhalación, o por cualquier otra ruta parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una base libre o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxica, en una presentación farmacéutica aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente a tratar, así como de la ruta de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Los compuestos de la invención pueden combinarse además con cualesquiera otros medicamentos útiles en el tratamiento de arritmias y/o otros trastornos cardiovasculares. En particular los compuestos de la invención pueden combinarse con un anti-coagulante.

Cuando se usa en esta solicitud, el término "un anticoagulante" incluye referencias a una sustancia seleccionada del grupo conformado por aspirina, warfarina, enoxaparina, heparina, heparina de bajo peso molecular, cilostazol, clopidogrel, ticlopidina, tirofiban, abciximab, dipyridamol, fracción de proteína plasmática, albumina humana, dextrina de bajo peso molecular, hetastarch®, reteplase, alteplase, estreptocinasa, urocinasa, dalteparina, filgrastina, inmunoglobulina, ginkgolide B, hirudinas, foropafant, roceparant, bivalirudina, dermatan sulfato mediolanum, eptilibatide, tirofiban, trombomodulina, abciximab, dermatan sulfato de bajo peso molecular-opocrina, eptacog alfa, argatroban, fondaparinux sódico, tifacogina, lepirudina, desirudina, OP2000, roxifiban, parnaparina sódica, hemoglobina humana (Hemosol), hemoglobina bovina (Biopure), hemoglobina humana (Northfield), antitrombina III, RSR 13, heparina oral

109

(Emisphere) antitrombina transgénica III, H37695, enoxaparina sódica, mesoglucano, CTC 111, bivalirudina, y cualesquiera derivados y/o sus combinaciones

Anticoagulantes particulares que pueden mencionarse incluyen aspirina y warfarina

El término "un anticoagulante" incluye asimismo referencias a inhibidores de trombina. Los inhibidores de trombina que pueden mencionarse incluyen inhibidores de trombina de bajo peso molecular. El término "inhibidores de trombina de bajo peso molecular" se entenderá por las personas expertas en el arte, e incluye referencias a cualquier composición de materia (por ejemplo, compuesto químico) que inhibe trombina a un grado experimentalmente determinable (como se define por pruebas *in vivo* y/o *in vitro*), y que posee un peso molecular de por debajo de alrededor de 2 000, preferiblemente por debajo de alrededor de 1 000.

Inhibidores de trombina preferidos de bajo peso molecular incluyen inhibidores de trombina a base de péptidos, a base de aminoácidos, y/o a base de análogos de péptido de bajo peso molecular, así como sus derivados.

El término "inhibidores de trombina a base de péptidos, a base de aminoácidos, y/o a base de análogos de péptido de bajo peso molecular" se entenderá por una persona experta en el arte como inclusivo de referencias a inhibidores de trombina de bajo peso molecular con uno a cuatro ligamientos peptídicos, y incluye aquellos descritos en el documento de reseña por Claesson in Blood Coagul Fibrin 5, 411 (1994), así como los divulgados en la Patente de los Estados Unidos No 4,346,078, Solicitudes Internacionales de Patente WO 93/11152, WO 93/18060, WO 93/05069, WO 94/20467, WO 94/29336, WO 95/35309, WO 95/23609, WO 96/03374, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 96/25426, WO 96/32110,

WO 97/01338, WO 97/02284, WO 97/15190, WO 97/30708, WO 97/40024, WO 97/46577, WO 98/06740, WO 97/49404, WO 97/11693, WO 97/24135, WO 97/47299, WO 98/01422, WO 98/57932, WO 99/29664, WO 98/06741, WO 99/37668, WO 99/37611, WO 98/37075, WO 99/00371, WO 99/28297, WO 99/29670, WO 99/40072, WO 99/54313, WO 96/31504, WO 00/01704 y WO 00/08014, y Solicitudes de Patente Europeas 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 y 623 596, las divulgaciones de los cuales documentos se incorporan por esta solicitud por referencia

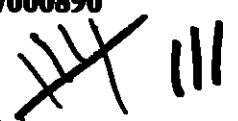
En la presente solicitud, derivados de inhibidores de trombina incluyen modificaciones químicas, tales como esteres, profarmacos y metabolitos, activos o inactivos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, tales como hidratos, de cualquiera de estos, y solvatos de cualquier sal similar

Inhibidores de trombina preferidos, a base de péptidos, de bajo peso molecular, incluyen los conocidos colectivamente como "gatrans" Gatrans particulares, que pueden mencionarse, incluyen $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag-H}$ (conocido como inogatran) y $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (conocido como melagatran) (véase Solicitud Internacional de Patente WO 93/11152 y WO 94/29336, respectivamente, y los listados de abreviaturas contenidos en ellas)

La Solicitud Internacional de Patente WO 97/23499 divulga un numero de compuestos que se ha encontrado que son utiles como profarmacos de inhibidores de trombina Tales profarmacos tienen la fórmula general



en donde R_a representa H, bencilo o C_{10} alquilo, R_b (que reemplaza uno de los átomos de hidrógeno en la unidad amidino de Pab-H) representa OH,



OC(O)R_c o C(O)OR_d , R_c representa C_{1-17} alquilo, fenilo o 2-naftilo y R_d representa C_{1-12} alquilo, fenilo, C_{1-3} alquilfenilo, o 2-naftilo. Compuestos preferidos incluyen $\text{R}_a\text{OOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$, en donde R_a representa bencilo o C_{1-10} alquilo, por ejemplo, etilo o isopropilo, especialmente $\text{EtOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$. Los inhibidores de trombina activos se divulgan en sí en WO 94/29336.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee en consecuencia una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en mezcla con un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.005 a 50.0 mg/kg de peso corporal con administración oral y de alrededor de 0.005 a 15.0 mg/kg de peso corporal con administración parenteral. Rangos preferibles de dosis diarias de los compuestos de la invención en tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.005 a 20.0 mg/kg de peso corporal con administración oral y de alrededor de 0.005 a 5.0 mg/kg de peso corporal con administración parenteral.

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

Compuestos de la invención pueden tener además la ventaja de poder ser más eficaces que, menos tóxicos que, tener un rango más amplio de actividad (inclusive exhibir cualquier combinación de actividad de clase I, clase II, clase III y/o clase IV (especialmente actividad de clase I y/o clase IV además de actividad de clase III)) que, ser más potentes que, de actuación más prolongada que, producir menos efectos secundarios (inclusive una menor incidencia de pro-arritmias, tales como taquicardia ventricular en entorchado - *torsades de pointes*) que, absorberse más

~~112~~ 112

facilmente que, o de poder tener otras propiedades farmacológicas utiles sobre, compuestos conocidos en el arte previo

Pruebas Biológicas

Prueba A

Efectos Electrofisiologicos Primarios en Conejillos de Indias Anestesiados

Se emplearon conejillos de Indias con pesos entre 500 y 1 000 g. Los animales se alojaron durante una semana como mínimo antes del experimento y tuvieron acceso libre a alimento y agua del grifo durante ese período.

La anestesia se indujo con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (50 a 60 mg/kg) y se introdujeron catéteres en la arteria carótida (para registrar la presión sanguínea y tomar muestras de sangre) y en una vena yugular (para infusiones de medicamento). Electrodo de agujas se pusieron en las extremidades para el registro de ECGs (electrodo II). Se puso un termistor en el recto, y el animal se colocó sobre una almohadilla térmica, ajustada a temperatura rectal de entre 37.5 y 38.5°C.

Se realizó una traqueotomía, y el animal se ventiló artificialmente con aire de la sala usando un pequeño ventilador animal, ajustado para mantener los gases sanguíneos en el rango normal para la especie. Con el fin de reducir las influencias autonómicas, ambos nervios vago se cortaron en el cuello, y se administraron 0.5 mg/kg de propranolol por vía intravenosa, 15 minutos antes del inicio del experimento.

El epicardio ventricular izquierdo se expuso mediante una toracotomía del lado izquierdo, y se aplicó un electrodo de succión hecho a propósito para registro del potencial de acción monofásica (MAP) a la pared libre ventricular izquierda. El electrodo se mantuvo en posición siempre y cuando se pudiera registrar una señal aceptable, de lo contrario, se movió a

~~113~~ 113

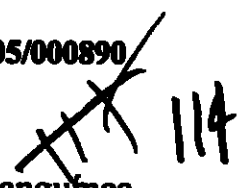
una posición nueva. Un electrodo bipolar para regulación con marcapasos se sujetó a la aurícula izquierda. La regulación con marcapasos (1 ms duración, dos veces el umbral diastólico) se realizó con un estimulador de corriente constante hecho a propósito. Se marcó el ritmo del corazón a una frecuencia justo por encima de la frecuencia sinusal espontánea durante 30 s cada quinto minuto a todo lo largo del estudio.

Se tomaron la señal MAP, la señal de la presión sanguínea y el ECG del electrodo II (la frecuencia de muestreo era de 1 000 Hz y cada periodo de muestreo 10 s) en un computador personal durante los últimos 10 s de cada secuencia de regulación con marcapasos de 30 s y los últimos 10 s del siguiente minuto de ritmo sinusal. Las señales se procesaron usando un programa de computador hecho a propósito (PharmLab v 4.0).

El procedimiento de prueba consistió de dos registros de control básico, separados 3 minutos, durante la regulación con marcapasos y el ritmo sinusal. Luego del segundo registro de control, se inyectó la primera dosis de la sustancia de prueba en un volumen de 0.2 mL/kg en el catéter de la vena yugular durante 30 segundos. Tres minutos más tarde, se inició la regulación con marcapasos y se realizó un nuevo registro. Cinco minutos después de la dosis previa, se administró la siguiente dosis de sustancia de prueba. Se suministraron seis a diez dosis consecutivas durante cada experimento.

Análisis de los Datos

De las numerosas variables cuantificadas en este análisis, se seleccionaron tres como las más importantes para comparación y selección de compuestos activos. Las tres variables seleccionadas fueron la duración MAP a 75% de repolarización durante la regulación con marcapasos, el tiempo de conducción aurículo-ventricular (AV) (definido como el intervalo entre el pulso de ritmo auricular y la iniciación de la MAP ventricular) durante la regulación con marcapasos, y la frecuencia cardíaca (definida como el



intervalo RR durante el ritmo sinusal) Se midieron la presión sanguínea sistólica y diastólica con el fin de juzgar el estado hemodinámico del animal anestesiado. Adicionalmente, se examinó el ECG para detectar posibles arritmias y/o cambios morfológicos.

La media de los dos registros de control se ajustó a cero y los efectos registrados luego de dosis consecutivas de la sustancia de prueba se expresaron como variaciones porcentuales de este valor. Graficando estos valores porcentuales contra la dosis acumulada administrada antes de cada registro, fue posible construir curvas de respuesta a la dosis. De este modo, cada experimento generó tres curvas de respuesta a la dosis, una para la duración MAP, una para el tiempo de conducción AV y una para la frecuencia sinusal (intervalo RR). Se calculó una curva media de todos los experimentos realizados con una sustancia de prueba, y se derivaron valores de potencia de la curva media. Todas las curvas de respuesta a la dosis en estos experimentos se construyeron por conexión lineal de los puntos de los datos obtenidos. La dosis acumulada que prolongaba la duración MAP en 10% desde la línea de referencia se utilizó como índice para evaluar la potencia electrofisiológica clase III del agente bajo investigación (D_{10}).

Prueba B

Estudio de análisis de descarga Rb^+ para la detección de bloqueadores del canal HERG

El gen humano relacionado ether-a-go-go (HERG) codifica el canal K^+ dependiente de voltaje que subyace a la corriente de rectificador retrasado de los canales de potasio ("*the cardiac rapid delayed rectifier current*") I_{Kr} . El valor IC_{50} para el bloqueo del canal HERG se determinó usando un análisis funcional de alto rendimiento basado en la descarga Rb^+ inducida por despolarización de células de ovario de hámster chino, que expresan establemente el canal HERG.

~~115~~

Se cultivaron células en Ham F12 (Life Technologies 31765-027) suplementadas con 10% FBS y 0.6 mg/mL higromicina B y se procesaron en forma rutinaria dos veces por semana. Para estudios experimentales, las células se esparcieron sobre placas con una densidad de 15 000 células/pocillo en placas Falcon de base transparente, de paredes negras, tratadas con cultivo de tejido, de 384 pocillos y, posteriormente, se incubaron de un día para otro a 37°C en un incubador de cultivo celular.

Luego de incubar de un día para otro, las placas de las células se lavaron y se agregó un tampón con carga Rb^+ (un tampón fisiológico que contenía Rb^+). Las placas de las células se incubaron entonces durante 3 horas y, a continuación, se lavaron. Luego de este lavado, se agregaron los compuestos de prueba. A continuación las placas de células se incubaron durante otros 10 minutos y, después de este período de incubación, se aumentó la concentración K^+ externa, con el fin de despolarizar las células y activar los canales HERG. Luego de un período de exposición de diez minutos a la concentración K^+ incrementada, los sobrenadantes se transfirieron a microplacas nuevas para la subsiguiente determinación del contenido Rb^+ , usando análisis de Espectrometría de Absorción Atómica.

La descarga Rb^+ básica (contenido de Rb^+ (mg/L) en los sobrenadantes de los pocillos que recibieron únicamente tampón de lavado) se definió como la inhibición del 100% y la descarga Rb^+ estimulada (contenido de Rb^+ (mg/L) en los sobrenadantes de los pocillos expuestos tan solo a concentración de potasio externo incrementado) se definió como inhibición del 0%.

La actividad del compuesto se expresa como

$$100 \times \left[1 - \frac{A-B}{C-B} \right]$$

A: contenido Rb^+ en los pocillos que recibieron compuesto de prueba + K^+ externo incrementado

~~116~~

B descarga Rb^+ básica

C descarga Rb^+ estimulada

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos

Ejemplos

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masa se registraron en uno de los siguientes instrumentos MUX(8)-LCT, espectrometro de masa ZQ y Quattro micro, todos de Waters Micromass

LC-MS la separacion se llevo a cabo usando módulos Agilent Serie 1100 o bomba Waters 1525 en una ACE C8 3 x 50 mm $3\mu\text{m}$ ACT (Advanced Chromatography Technologies) con elución de gradiente

Las muestras se inyectaron usando Waters 2700 Sample Manager

Fases Móviles

Se aplicaron gradientes genericas de 5% a 95% acetonitrilo

Se emplearon tampones que contenian 10 mM acetato de amonio o 5 mM formiato de amonio / 5 mM ácido fórmico

Los espectros de masa se registraron con un Waters ZQ2000 o Waters ZMD equipado con interfaz de electroasersion, con cambio de modo de ionización positiva y negativa. Se recogieron los espectros UV mediante un Agilent 1100 PDA o Waters 2996 DAD y la señal de difusion de luz (ELS) mediante un Sedere Sedex 55 ó 75

La recolección y evaluacion de los datos se realizaron usando el software MassLynx

Las mediciones ^1H NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo en espectrometros BRUKER ACP 300 y Varian 300, 400, 500 y 600 Mercury, Unity plus e Inova, que operaban con frecuencias ^1H de 300, 400, 500 y 600 MHz respectivamente y con frecuencias ^{13}C de 75 4, 100 6, 125 7 y 150 9 MHz respectivamente

~~20~~ 117

Los rotámetros pueden denotarse o no en espectros, dependiendo de la facilidad de interpretación de los espectros. A menos que se indique lo contrario, los desplazamientos químicos se dan en ppm con el disolvente como estándar interno.

Síntesis de Intermedios

Los siguientes intermedios no se encontraban disponibles en el comercio y, en consecuencia, se prepararon por los métodos descritos a continuación.

Preparación A

2-([3-(4-Cianofenil)propil]metanosulfonil-amino)etil éster de ácido metanosulfónico

(i) Etil éster de ácido 3-(4-cianofenil)acrílico

A una solución de 4-bromobenzonitrilo (50 g, 0.275 mol) y acrilato de etilo (35.4 g, 0.412 mol) en DMF seco (250 mL), se agregaron y se hicieron refluir acetato de paladio (0.61 g, 0.0027 mol), tris-*o*-tolilfosfina (3.34 g, 0.011 mol) y trietilamina (57.3 mL, 0.412 mol) a 95-100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. La reacción se extinguió agregando agua (250 mL) y se extrajo con éter (3 X 250 mL). El extracto combinado se lavó con 1.5 N HCl (250 mL), agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio (anhidro). La evaporación del disolvente bajo presión reducida y la purificación por cromatografía de columna sobre alúmina neutra, usando acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, produjo 55 g (90%) del compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco.

(ii) Etil éster de ácido 3-(4-cianofenil)propiónico

Pd/C (5 g, 10%) se agregó a una solución de etil éster de ácido 3-(4-cianofenil)acrílico (50 g, 0.25 mol, véase paso (i) anterior) en acetato de etilo seco (500 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por trietilamina (50.3 g, 0.5 mol) y ácido fórmico (57.2 g, 1.24 mol). La mezcla

~~X~~ 118

se hizo refluir de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez concluida la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se filtró, el filtrado se lavó entonces con agua, solución de NaHCO_3 al 5% y salmuera, antes de secar sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo 50 g (99%) del compuesto del subtitulo como un aceite amarillo pálido.

(iii) 4-(3-Hidroxipropil)benzonitrilo

A una solución de LiBH_4 (14 g, 0.65 mol) en éter seco (400 mL) se agregó etil éster de ácido 3-(4-cianofenil)propiónico (50 g, 0.249 mol, véase paso (ii) anterior), seguido por metanol (27 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se hizo refluir durante 3 horas. Luego de la conclusión (monitoreada por TLC), la reacción se extinguió agregando una solución de cloruro de amonio saturado, frío (100 mL), seguido por agua (300 mL). A continuación, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Luego de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró para obtener el producto crudo. Este producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente. Esto produjo 16.5 g (42%) del compuesto del subtitulo como un líquido amarillo pálido.

(iv) 4-(3-Bromopropil)benzonitrilo

A una solución de 4-(3-hidroxipropil)benzonitrilo (13 g, 0.081 mol, véase paso (iii) anterior) y trifenilfosfina (42.3 g, 0.16 mol) en DCM (150 mL) se agregó, gota a gota a 0-5°C, una solución de CBr_4 (53.5 g, 0.16 mol) en DCM (100 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando éter de petróleo en acetato de etilo como eluyente, para producir 12.5 g (69%) del compuesto del subtitulo como un líquido amarillo.

X 19

(v) 4-[3-(2-Hidroxi-etil-amino)propil]benzonitrilo

A una solución de 4-(3-bromopropil)benzonitrilo (8 g, 0 0357 mol, vease paso (iv) anterior) en acetonitrilo seco (150 mL) se agregaron K₂CO₃ anhidro (7 4 g, 0 0535 mol) y etanolamina (10 9 g, 0 179 mol). La mezcla de reacción resultante se agito luego de un dia para otro a temperatura ambiente, luego de lo cual se filtro y se concentró. El producto crudo así obtenido se purifico por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando metanol en cloroformo como eluyente, para producir 4 2 g (57 5%) del compuesto del subtítulo como un sólido amarillo palido.

(vi) 2-{[3-(4-Cianofenil)propil]metanosulfonil-amino}etil éster de ácido metanosulfónico

A una solución de 4-[3-(2-hidroxi-etil-amino)propil]benzonitrilo (4 g, 0 0196 mol, vease paso (v) anterior) en DCM seco (80 mL) se agregaron, a 0-5°C, trietilamina (5 9 g, 0 0588 mol) y cloruro de mesilo (5 6 g, 0 049 mol). La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual la reacción se extinguió mediante la adición de agua (50 mL). La capa acuosa resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y el producto crudo se recristalizó de metanol para producir 4 2 g (62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Preparación B

N-[3-(4-Cianofenil)propil]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]metanosulfonamida, sal clorhidrato

(i) terc-Butil éster de ácido 7-(2-{[3-(4-cianofenil)propil]metanosulfonil-amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]nonano-3-carboxílico

Una mezcla de terc-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]nonano-3-carboxílico (2 35 g, 0 01 mol, véase WO 01/28992),

27/120

2-([3-(4-cianofenil)propil]metanosulfonilamino)etil éster de ácido metanosulfónico (3.7 g, 0.01 mol, vease Preparación A más arriba) y K_2CO_3 anhidro (2.1 g, 0.015 mol) en acetonitrilo seco (70 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 55- 60°C durante 3 días. Luego de la filtración y concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice 60-120 tamaño de malla, eluyente éter de petróleo-acetato de etilo, 50/50). Rendimiento 3.25 g (66%).

(ii) N-[3-(4-Cianofenil)propil]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]metanosulfonamida, sal clorhidrato

tert-Butil éster de ácido 7-(2-([3-(4-cianofenil)propil]metanosulfonilamino)etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (3.8 g, 0.0095 mol, vease paso (i) anterior) se agregó a una solución saturada de $HCl_{(aq)}$ en acetato de etilo (50 mL) y la mezcla resultante se agitó luego de un día para otro. Al concluirse la reacción (como se determinó por TLC), se decantó acetato de etilo y el producto se secó bajo alto vacío para producir el compuesto del título. Rendimiento 1.5 g (54%).

Preparación C

N-(2-Bromoetil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida

(i) 4-(2-Bromoetoxi)benzonitrilo

Carbonato de potasio anhidro (233 g, 1.68 mol) se agregó a una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (100 g, 0.84 mol) en DMF (700 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2 . Se agregó lentamente 1,2-dibromo-etano (362 mL, 4.2 mol) a la mezcla de reacción, la cual se agitó luego a 55-60°C de un día para otro. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 x 750 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice 60-120 tamaño de malla, eluyente éter de petróleo-acetato de etilo, 90/10). Rendimiento 60 g (32%).

121

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

4-(2-Bromoetoxi)benzonitrilo (30 g, 0 133 mol, véase paso (i) anterior) y etanolamina (48 mL, 0 78 mol) se mezclaron y se hicieron refluir, bajo una atmósfera de nitrógeno, a alrededor de 120°C durante 3 horas. La reacción se extinguió mediante adición de una solución de hidróxido de sodio a la mezcla. El compuesto del subtítulo se extrajo usando DCM (2 x 250 mL), el cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Rendimiento 13 1 g (48%)

(iii) 2-{[2-(4-Cianofenoxi)etil]metanosulfonil-amino}etil éster de ácido metanosulfónico

A una solución de 4-[2-(2-hidroxiethylamino)etoxi]benzonitrilo (14 g, 0 068 mol, (ii) anterior) en DCM seco (200 mL) se agregó trietilamina (28 4 mL, 0 2 mol), seguida por cloruro de metanosulfonilo (13 mL, 0 17 mol) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez concluida la reacción (por TLC), se agregó agua (250 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. Luego de la concentración, el producto crudo se purificó aun más por cromatografía de columna (gel de sílice 60-120 tamaño de malla, eluyente cloroformo-metanol, 98 5 1 5). Rendimiento 18 2 g (74%)

(iv) N-(2-Bromoetil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida

A una solución de 2-{[2-(4-cianofenoxi)etil]-metanosulfonilamino}etil éster de ácido metanosulfónico (10 g, 0 028 mol, véase paso (iii) anterior) en acetona seca (100 mL), se agregó bromuro de litio (4 8 g, 0 055 mol). La mezcla de reacción se agregó refluída de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno, antes de filtrarse y concentrarse para producir el compuesto del título. Rendimiento 10 g (97%)

122

Preparacion D2-{1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]ureido)etil ester de ácido tolueno-4-sulfónico(i) N-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-N-(2-hidroxi)etil)urea

A una solución de 4-[2-(2-hidroxi)etilamino)etoxi]benzonitrilo (5 g, 0.0242 mol, véase Preparación C(ii) anterior) en dioxano (65 mL) y agua (65 mL) se agregó, a temperatura de la sala, cianato de potasio (4.92 g, 0.0606 mol), seguido por ácido acético (4.36 g, 0.0726 mol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura de la sala de un día para otro, antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante se repartió en porciones entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El producto crudo se purificó aún más por cromatografía de columna. Rendimiento 3.5 g

(ii) 2-{1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]ureido)etil éster de ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución de intermedio 1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-(2-hidroxi)etil)urea (4.7 g, 0.0188 mol, véase paso (i) anterior) en THF seco (150 mL) se agregó *n*-butil litio (18.89 mL, 1.1 M) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, tras lo cual se agregó gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenoesulfonilo recién cristalizado (4.3 g, 0.023 mol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó luego a -78°C durante 30 minutos más, antes de calentar a -30°C, y se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco. Rendimiento 3.5 g

Preparación EN-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-N-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]urea

~~126~~ 123

(i) *tert*-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]ureido}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3 3 1]nonano-3-carboxílico

Una mezcla de 2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-ureido}etil éster de ácido tolueno-4-sulfónico (15 g, 0.0372 mol, 1.0 equivalente, véase Preparación D más arriba), *tert*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]nonano-3-carboxílico (8.525 g, 0.0372 mol, 1.0 equivalente, véase WO 01/28992), K₂CO₃ fundido (7.7 g, 0.0558 mol, 1.5 equivalentes) y bromuro de litio (9.6 g, 0.1116 mol, 3.0 equivalentes) en acetonitrilo seco (350 mL) se calentó a 40°C bajo N₂ durante 4 días. La reacción se enfrió a temperatura de la sala, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando 3% metanol y DCM como eluyente, para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 7 g, 40.9%

(ii) *N*-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-*N*-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]urea

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]ureido}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3 3 1]nonano-3-carboxílico (6.44 g, véase paso (i) anterior) se agregó a una solución de HCl saturado, dioxano seco (300 mL) a 0°C. La reacción se agitó luego a temperatura de la sala durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró bajo N₂, se lavó con éter seco y luego se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 6 g.

Preparación F

2-{1-[3-(4-Cianofenil)propil]ureido}etil éster de ácido tolueno-4-sulfónico

(i) 1-[3-(4-Cianofenil)propil]-1-(2-hidroxi)etil]urea

4-[3-(2-Hidroxi)etilamino]propil]benzonitrilo (6.7 g, 0.0328 mol, véase Preparación A(v) anterior) y urea (2 g, 0.0328 mol) se mezclaron y

~~124~~

calentaron a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y se agregó agua. El sólido resultante se filtró y se seco para producir 5.9 g (72%) del compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

(ii) 2-{1-[3-(4-Cianofenil)propil]ureido}etil ester de ácido tolueno-4-sulfónico

1-[3-(4-Cianofenil)propil]-1-(2-hidroxi)etilurea (5.9 g, 0.0238 mol, véase paso (i) anterior) se tomó en piridina seca (20 mL). A continuación se agregó en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonilo recién preparado (4.9 g, 0.02627 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, tras lo cual se agregó acetato de etilo (para retirar piridina del producto) y el sólido resultante se filtró. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna, usando metanol en diclorometano como el eluyente, seguido por cristalización de isopropanol. Esto produjo 2.7 g (62%) del compuesto del título como un sólido cristalino, incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.76-7.70 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.75 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.0 (m, 2H),

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 163.46, 148.78, 144.13, 142.18, 133.91, 131.06, 130.34, 127.41, 120.34, 111.47, 70.52, 48.65, 46.13, 34.05, 29.20, 21.81

Preparación G

1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3,3-dimetil-1-(2-oxo)etilurea

(i) 1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-1-(2-hidroxi)etil-3,3-dimetilurea

4-{2-[(2-Hidroxi)etil]amino}etoxi}benzonitrilo (5 g, 0.0242 mol, véase Preparación C, paso (ii) anterior) se tomó en diclorometano seco (50 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (4 mL, 0.03 mol), seguida por cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo (3.9 g, 0.03 mol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción

125

se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna usando diclorometano en metanol produjo 6 g del compuesto del título como un líquido amarillo pálido.

(ii) 1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)urea

Cloruro de oxalilo (6.3 g, 0.0497 mol) se agregó gota a gota a una solución agitada de DMSO (7.6 g, 0.094 mol) y diclorometano (100 mL) a -78°C. Luego de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, se agregó 1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetilurea (6 g, 0.0325 mol, véase paso (i) anterior) en diclorometano y la agitación se continuó durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota trietilamina (16.4 mL, 0.1625 mol) y la mezcla de reacción se calentó entonces lentamente a -30°C. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa de ácido cítrico, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo 4.5 g del compuesto crudo del título, el cual se utilizó sin purificación posterior.

Preparación H

1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3,3-dimetil-1-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]urea

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-3,3-dimetilureido}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (6.5 g, véase Ejemplo 5 mas adelante) se tomó en HCl en dioxano (50 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se decantó y el sólido se tomó en una mezcla bifásica de diclorometano y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía de columna produjo 1.3 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

TAX 126

Preparación I2-{1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3-metilureido}-etil ester de ácido tolueno-4-sulfónico(i) 1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-1-(2-hidroxi)etil-3-metilurea

4-[2-(2-Hidroxi)etilamino)etoxi]benzonitrilo (1 g, 0 009 mol, vease Preparación C, paso (ii) anterior) y *N,N'*-dimetilurea (0 43 g, 0 0049 mol) se calentaron agitando simultáneamente a 130°C durante 4 horas. La reacción se purificó directamente por cromatografía de columna para producir 0 7 g del producto del subtítulo como un sólido blancuzco.

(ii) 2-{1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3-metil-ureido}etil ester de ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución bien agitada de 1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-(2-hidroxi-etil)-3-metilurea (6 6 g, 0 0257 mol, véase paso (i) anterior) en THF seco (70 mL) se agregó *n*-BuLi (2 85 N, 1 766 g, 0 0276 mol) a -78°C, gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar a la misma temperatura durante 45 minutos, se agregó (gota a gota) cloruro de *p*-toluenosulfonilo (5 25 g, 0 0276 mol) en THF seco y la mezcla de reacción se agitó luego a -40°C durante 2 horas. La reacción se extinguió con 50 mL de agua y se calentó a temperatura de la sala. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por cromatografía de columna sobre gel de sílice (usando 15-25% metanol en cloroformo) produjo 1 36 g del compuesto del título como un líquido marrón con consistencia de goma.

Preparación J1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3-metil-1-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]-non-3-il)etil]urea, sal de cloruro de hidrógeno

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[2-(4-cianofenoxy)etil]-3-metilureido}etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (920 mg, véase Ejemplo 6 más adelante) se disolvió en 10 mL de dioxano seco, a lo cual se agregó 10 mL de dioxano saturado con HCl. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido que se formó se filtró, se lavó con éter dietílico seco y luego se secó bajo vacío para producir 400 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

Preparación K

1-[3-(4-Cianofenil)propil]-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)urea

(i) 4-[3-(2-Hidroxietilamino)propil]benzonitrilo

4-(3-Bromopropil)benzonitrilo (20 g, 0.089 mol) en acetonitrilo se agregó a una mezcla vigorosamente agitada de etanolamina (27.2 g, 0.447 mol) y carbonato de potasio (18.5 g, 0.133 mol) en 300 mL de acetonitrilo seco. Se continuó entonces la agitación a temperatura ambiente de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía de columna (usando metanol en cloroformo) para producir 15 g del compuesto del subtítulo.

(ii) 1-[3-(4-Cianofenil)propil]-1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetilurea

Cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo (3.9 g, 0.0368 mol) se agregó a una mezcla de 4-[3-(2-hidroxietilamino)propil]benzonitrilo (5 g, 0.025 mol, véase paso (i) anterior) y trietilamina (3.7 g, 0.0368 mol) en diclorometano (100 mL) a 0°C. Se continuó entonces la agitación a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por purificación por cromatografía de columna (usando 4% metanol en diclorometano) produjo 7 g del compuesto del subtítulo como un líquido amarillo pálido con consistencia de goma.

12/128

(iii) 1-[3-(4-Cianofenil)propil]-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)urea

Cloruro de oxalilo (4.84 g, 0.038 mol) se agregó gota a gota a una solución agitada de DMSO (5.9 g, 0.0763 mol) y diclorometano (100 mL) a -78°C. Luego de 15 minutos a la misma temperatura, se agregó 1-[3-(4-cianofenil)propil]-1-(2-hidroxi-etil)-3,3-dimetilurea (7 g, 0.0254 mol) en diclorometano y la agitación se continuó durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó (gota a gota) trietilamina (12.8 g, 0.127 mol), y a continuación la mezcla de reacción se calentó lentamente a -30°C. La mezcla de reacción se extinguió con 10% de ácido cítrico (acuoso) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 6.5 g del compuesto crudo del título, el cual se utilizó sin purificación posterior.

Preparación L

1-[3-(4-Cianofenil)propil]-3,3-dimetil-1-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]urea, sal de cloruro de hidrógeno

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[3-(4-cianofenil)propil]-3,3-dimetilureido}etil)-9-oxa-3,7-di-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (7.5 g, véase Ejemplo 7 más adelante) se tomó en dioxano (20 mL, saturado con gas HCl) y se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se decantó y el residuo se lavó con éter dietílico seco y se secó bajo vacío para producir 3 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Preparación M

N-{2-[7-(4-Cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil}-metanosulfonamida

(i) *tert*-Butil éster de ácido 7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

Bromuro de 4-cianobencilo (2 g, 0.01 mol), *tert*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (2.33 g, 0.01 mol, véase WO

17/129

01/28992) y carbonato de potasio (3.52 g, 0.026 mol) se tomaron en acetonitrilo seco (25 mL) y se agitaron a 60°C de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna (usando 5% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 2.6 g del compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

(ii) 4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmetil)benzonitrilo, sal de cloruro de hidrógeno

tert-Butil éster de ácido 7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (2.2 g) se tomó en dioxano (25 mL, saturado con gas HCl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El dioxano se extrajo por decantación del producto sólido, el cual se lavó entonces con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 1.82 g del compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

(iii) N-(2-Bromoetil)metanosulfonamida

Una suspensión de 2-bromoetilamina sal de hidrobromuro (15 g, 0.0724 mol) en diclorometano (220 mL) se trató con trietilamina (18.31 g, 0.181 mol) durante 30 minutos. A la mezcla resultante se agregó, gota a gota a 0°C, cloruro de metanosulfonilo (9.11 g, 0.0796 mol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 horas antes de extinguirse con agua. La capa orgánica se lavó con agua y luego salmuera antes de secarse sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por cromatografía de columna sobre gel de sílice (usando 2% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) produjo 4.5 g del compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido.

(iv) N-[2-[7-(4-Cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-etil]metanosulfonamida

127/130

4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo [3 3 1]non-3-ilmetil)benzonitrilo, sal de cloruro de hidrógeno (1 g, 3.1 mmol, véase paso (ii) anterior), *N*-(2-bromoetil)metano-sulfonamida (0.75 g, 3.72 mmol, véase paso (iii) anterior) y carbonato de potasio (1.07 g, 7.75 mmol) se tomaron en acetonitrilo seco (20 mL) y se agitaron durante 15 minutos a temperatura de la sala bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se repartió en porciones entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, seguida por salmuera y luego se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente, seguida por secamiento al vacío del residuo produjo 0.9 g del compuesto del título como un sólido marrón.

Preparación N

Clorhidrato de N-bencil-N-[2-(9-oxa-3,5-diaza-bicyclo[3 3 1]non-3-il)-etil]-metanosulfonamida

(i) N-bencil etanolamina

Una mezcla de bromuro de bencilo (15 g, 0.0872 mol) y etanol amina (26.5 g, 0.436 mol) se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 4% metanol en diclorometano como eluyente para producir N-bencil etanolamina (12 g) como un líquido.

(ii) 2-(Bencil-metanosulfonil-amino)-etil éster de ácido metanosulfónico

Cloruro de metanosulfonilo (18.9 g, 0.1655 mol) se agregó gota a gota a 0 °C a una solución de N-bencil etanolamina (10 g, 0.0662 mol, del paso (i) anterior) y trietilamina (27.6 mL, 0.1987 mol) en diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y se repartió en porciones entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión.

reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 3% metanol en diclorometano, como eluyente para producir el compuesto del subtítulo (12 g) como un sólido

(iii) *tert*-Butil éster de ácido 7-[2-(Bencil-metanosulfonil-amino)-etil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]nonano-3-carboxílico

Una suspensión de 2-(bencil-metanosulfonil-amino)-etil éster de ácido metanosulfónico (4 g, 0 0130 mol, del paso (ii) anterior), *tert*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]nonano-3-carboxílico (3 g, 0 013 mol, véase WO 01/28992)), K₂CO₃ seco (3 6 g, 0 026 mol) y bromuro de litio (2 2 g, 0 026 mol) en acetonitrilo seco (50 ml) se agito a 60 °C de un día para otro bajo N₂. La mezcla de reacción se filtro y el filtrado se concentro bajo presión reducida. El residuo se purifico por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 4% metanol en diclorometano como eluyente para producir (5 g) del compuesto del subtítulo como un sólido

(iv) Clorhidrato de N-bencil-N-[2-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]non-3-il)-etil]-metanosulfonamida

tert-Butil éster de ácido 7-[2-(bencil-metanosulfonil-amino)-etil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]nonano-3-carboxílico (5 g, 0 011 mol, del paso (iii) anterior) se tomo en 20 ml de dioxano (saturado con gas HCl) y se agito durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtro, se lavo con éter seco y se secó bajo vacío para producir (3 g) del compuesto del título como un sólido blancuzco

Preparación O

2-(Metanosulfonil-fenetil-amino)-etil éster de ácido metanosulfónico

(i) 2-Fenetilamino-etanol

Una mezcla de etanolamina (10 g, 0 162 mol) y bromuro de 1-feniletilo (5 g, 0 027 mol) se agito a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió en porciones entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavo con agua y salmuera, se seco sobre sulfato de sodio y se concentro. El

residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 3% metanol en diclorometano para proporcionar (25 g) del producto deseado como un sólido

(ii) 2-(Metanosulfonyl-fenetil-amino)-etil éster de ácido metanosulfónico

Cloruro de metanosulfonylo (43 g, 0.037 mol) se agregó gota a gota a 0 °C a una solución bien agitada de 2-fenetilamino-etanol (25 g, 0.015 mol, del paso (i) anterior) y trietilamina (46 g, 0.045 mol) en diclorometano seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se extinguió con agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 3% metanol en diclorometano como eluyente para producir (3 g) de compuesto como un sólido.

Preparación P

2-[Metanosulfonyl-(2-fenoxi-etil)-amino]-etil éster de ácido metanosulfónico

(i) (2-Bromo-etoxi)-benceno

Una suspensión de fenol (5 g, 0.053 mol), 1,2-dibrometano (60 g, 0.319 mol) y K_2CO_3 (22 g, 0.16 mol) en acetonitrilo seco (100 ml) se agitó a 60°C de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 10% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para producir (10 g) del compuesto del subtítulo como un sólido.

(ii) 2-(2-Fenoxi-etilamino)-etanol

Una mezcla de etanolamina (182 g, 0.298 mol) y (2-bromoetoxi)-benceno (10 g, 0.0497 mol, del paso (i) anterior) se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió en porciones entre agua y diclorometano.

La capa organica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentro El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 4% metanol en diclorometano para proporcionar (3 8 g) del compuesto del subtítulo como un solido

(iii) 2-[Metanosulfonyl-(2-fenoxi-etil)-amino]-etil ester de ácido metanosulfónico

Cloruro de metanosulfonylo (5 5 g, 0 058 mol) se agrego gota a gota a 0°C a una solución bien agitada de 2-(2-fenoxi-etilamino)-etanol (3 5 g, 0 0193 mol, del paso (ii) anterior) y trietilamina (5 85 g, 0 058 mol) en diclorometano seco (50 ml) La mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se extinguió con agua El compuesto se extrajo con diclorometano La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se seco sobre sulfato de sodio y se concentró El residuo se purifico por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 2% metanol en diclorometano como eluyente para producir (4 g) del compuesto del título como un solido amarillo

Preparación Q

2-(Bencil-trifluorometanosulfonyl-amino)-etil ester de acido trifluorometanosulfónico

(i) Anhídrido triflico (11 18 g, 6 5 ml, 39 mmol) disuelto en 90 ml de DCM se agrego gota a gota a una solución bien agitada de N-bencil etanol amina (2 g, 13 2 mmol) y diisopropiletil amina (5 1 g, 6 9 ml, 39 7 mmol) en diclorometano (160 ml) a 0 °C y se agito a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano La capa orgánica se lavo con agua y se seco bajo sulfato de sodio La evaporación del disolvente bajo presión reducida proporciono 500 mg del compuesto del título como un aceite

Preparación R

23/134

2-(1-Bencil-3-metil-ureido)-etil éster de ácido tolueno-4-sulfónico**(i) 1-Bencil-1-(2-hidroxi-etil)-3-metil-urea**

Una mezcla de N-bencil etanolamina (3 g, 0 0198 mol) y *N,N'*-dimetil urea se agitó a 130°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 3% metanol en diclorometano como eluyente para producir 3 5 g del compuesto del subtítulo como un líquido

(ii) 2-(1-Bencil-3-metil-ureido)-etil éster de ácido tolueno-4-sulfónico

*n*BuLi (2 8 N, 1 01 g, 0 0157 mol) se agregó a -78 °C a una solución de 1-bencil-1-(2-hidroxi-etil)-3-metil-urea (3 g, 0 0143 mol, de (i) anterior) en 30 ml de THF seco y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3 g, 0 0157 mol) en 20 ml de THF seco a -78 °C y se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con metanol y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 12% metanol en diclorometano como eluyente para producir 2 5 g del compuesto del título como un sólido

Preparación S**2-(Bencil-etanosulfonil-amino)-etil éster de ácido etanosulfónico**

Cloruro de etanosulfonilo (2 1 g, 16 6 mmol) se agregó gota a gota a 0°C a una solución bien agitada de N-bencil etanolamina (1 g, 6 6 mmol) y trietilamina (2 8 ml 19 mmol) en diclorometano seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extinguió con agua. El compuesto se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 2% metanol en cloroformo como eluyente proporcionó (0 8 g) del compuesto del título como un líquido

276/135

Ejemplos

Ejemplo 1

N-[2-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]urea

3-Bencil-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]nonano (0 18 g, 0 82 mmol, véase WO 01/28992) y 2-{1-[2-(4-cianofenoxi) etil]-ureido}etil ester de ácido tolueno-4-sulfónico (0 50 g, 1 24 mmol, véase Preparación D mas arriba) se mezclaron en acetonitrilo seco (15 mL) y se agitó a 60°C de un día para otro. Se agregó DCM (10 mL), junto con 0 5 g de PS-NCO (isocianato con soporte polimérico). La mezcla se agitó durante 2 horas, luego se filtró y se evaporó. El producto crudo se puso sobre una matriz semisólida SCX-II (intercambiador de cationes), matriz que luego se eluyó con DCM/MeOH (saturado con NH₃), 80/20. El producto se purificó aun más en una columna preparativa Horizon, (40 g, A DCM(1%MeOH), B DCM/MeOH (saturado con NH₃), 80/20. Gradiente 0-30% B sobre 1080 mL). El producto se purificó entonces aún más por HPLC preparativa y, finalmente, se extrajo con DCM/Na₂CO₃ (acuoso) para producir 193 mg (51 9%) del compuesto del título.

¹³C NMR (100 6 MHz, CDCl₃) δ 162 2, 161 5, 136 2, 134 3, 129 9, 128 6, 127 7, 119 3, 115 3, 104 4, 68 6, 67 9, 64 2, 61 4, 57 3, 56 1, 49 2, 48 7.

Ejemplo 2

N-[2-(7-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida, sal de ácido tartárico

2-{[2-(4-Cianofenoxi)etil]metanosulfonil-amino}etil éster de ácido metanosulfónico 1 65 mmol, vease Preparación C(III) anterior) y 3- bencil-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]nonano (0 36 g, 1 65 mmol, vease WO 01/28992) se mezclaron en acetonitrilo (12 mL). La solución resultante se dividió en 3 partes iguales, que se pusieron en recipientes microondas. Se agregó K₂CO₃ (0 11 g, 0 46 mmol) a cada recipiente y la reacción se ejecutó.

137 136

en el reactor microondas durante 10 minutos a 160°C. Las mezclas de reacción se filtraron, se combinaron y luego se pusieron sobre una matriz semisólida 5 g SCX. La matriz semisólida se lavó con DCM, acetonitrilo y DCM MeOH (80/20) hasta que todo el material (relativamente) no polar se había eluido. El producto se eluyó entonces con DCM MeOH (saturado con NH₃) 80/20. El análisis por ¹H NMR mostró como material de partida oxabispídina residual y, así, el producto se disolvió en DCM (30 mL) y se agregaron 300 mg de isocianato soportado en polímero. La mezcla resultante se agitó luego de un día para otro. La filtración y la evaporación proporcionaron 450 mg del producto de base libre, puro. Este producto se disolvió entonces en etanol, al cual se agregó 1 equivalente (148.6 mg) de ácido tartárico. La mezcla resultante se evaporó y se disolvió en agua. El secamiento por congelamiento de un día para otro produjo entonces 623 mg (59%) del compuesto del título como un polvo incoloro.

¹³C NMR (base libre, 100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 137.7, 134.3, 129.3, 128.5, 127.3, 119.2, 115.3, 104.8, 68.6, 67.6, 63.8, 59.0, 56.6, 56.4, 47.0, 44.9, 39.3

Ejemplo 3

N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-[2-[7-(4-fluorobencil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]etil]metanosulfonamida

(i) terc-Butil éster de ácido 7-(2-{[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonilamino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

A una suspensión de N-(2-bromoetil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida (6 g, 0.019 mol, vease Preparación C más arriba) y carbonato de potasio anhidro (3.6 g, 0.026 mol) en acetonitrilo seco (100 mL) se agregó *terc*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (4.35 g, 0.019 mol, vease WO 01/28992), y la mezcla resultante se agitó luego a 50-55°C de un día para otro. Una vez concluida la reacción (determinada por TLC), la mezcla se filtró y se concentró. El producto

crudo se purificó aun mas por cromatografía de columna (gel de sílice 60-120 tamaño de malla, eluyente cloroformo-metanol, 99:1) Rendimiento 4.2 g (46%)

(ii) *N*-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-*N*-[2-(9-oxa-3,2-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]metanosulfonamida

A una solución saturada de $\text{HCl}_{(g)}$ en dioxano (100 mL) se agregó *tert*-butil ester de ácido 7-(2-([2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonilamino)etil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (3.5 g, 0.0070 mol, vease paso (i) anterior), tras lo cual la reacción se agito durante 1 hora. Al concluirse la reacción (determinada por TLC), se decanto el dioxano y el producto (semi-sólido) se disolvió en metanol (25 mL). Luego de concentrar el metanol, se agregó éter seco (50 mL) y el disolvente se concentro de nuevo. Esto se repitió dos veces y, finalmente, el producto se secó bajo alto vacío. Rendimiento 3.0 g (99%)

(iii) *N*-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-*N*-{2-[7-(4-fluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil]metanosulfonamida

N-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-*N*-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]metanosulfonamida (0.079 g, 0.2 mmol, vease paso (ii) anterior) y 1-bromometil-4-fluorobenceno (0.040 g, 0.21 mmol) y K_2CO_3 (0.041 g, 0.3 mmol) se mezclaron en un recipiente microondas y luego se calentaron en el reactor microondas durante 15 minutos a 160°C. La mezcla se filtró y se puso en una matriz semisólida SCX-II. La matriz semisólida se lavo con DCM, acetonitrilo, DCM/MeOH (80:20), tras lo cual el producto se eluyó con DCM/MeOH (saturado con NH_3), 80:20. El producto se purificó en una columna de cromatografía preparativa 9 g Horizon (A DCM (1% MeOH), B DCM/MeOH (saturado con NH_3), 80:20. Gradiente 0-25% B, 270 mL (fracciones de 9 mL)), lo cual produjo 63 mg (62.7%) del compuesto del título.

138

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 159.1, 158.6, 131.8, 130.9, 128.1, 128.0, 116.6, 112.8, 112.7, 112.6, 102.3, 65.9, 65.0, 60.3, 56.3, 54.0, 53.7, 44.4, 42.6, 36.6

Ejemplo 4

N-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-*N*-[2-[7-(piridin-3-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil]metanosulfonamida

N-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-*N*-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]metanosulfonamida (79 mg, 0.2 mmol, vease Ejemplo 3(ii) anterior) y piridin-3-carbaldehído (36 mg, 0.34 mmol) se disolvieron en DCM (4 mL) y se agitaron durante 1.5 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (144 mg, 0.68 mmol) y la mezcla se agitó de un día para otro. La reacción se extinguió con 1 M K_2CO_3 (2 mL) y se sometió luego a separación de fases. La capa acuosa se lavó con DCM (3 x 3 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, lo cual produjo 66 mg (68%) del compuesto del título. ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 150.6, 148.7, 136.7, 134.4, 133.4, 123.5, 119.2, 115.35, 104.8, 68.5, 67.6, 60.9, 58.8, 58.5, 56.9, 56.6, 56.3, 47.1, 45.4, 39.1

Ejemplo 5

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-3,3-dimetilureido}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

1-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)urea (4.5 g, vease Preparación G más arriba) se tomó en diclorometano (100 mL). Se agregó *tert*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (2.9 g, 0.013 mol, véase WO 01/28992), seguido por ácido acético glacial (1.47 g, 0.0245 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó NaBH_3CN (1.54 g, 0.024 mol) a 0°C, y se continuó la agitación de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con

139

agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente, seguida por purificación por cromatografía de columna, produjo el compuesto del título (6.5 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7.59 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.14-4.08 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.58-3.49 (3H, m), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 7H), 2.6-2.3 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 6

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-3-metilureido}etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

Una mezcla de 2-{1-[2-(4-cianofenoxi)etil]-3-metilureido}etil éster de ácido tolueno-4-sulfónico (1.35 g, 3.233 mmol, véase Preparación I más arriba), *tert*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (1.48 g, 6.466 mmol, véase WO 01/28992) y carbonato de potasio (1.34 g, 9.7 mmol) en acetonitrilo seco (15 mL) se agitó a 45°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (usando 2-2.5% metanol en diclorometano) y purificación adicional por HPLC preparativa produjo 920 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

MS 474 ($\text{M}^+ + \text{H}$) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 474

Ejemplo 7

tert-Butil éster de ácido 7-(2-{1-[3-(4-cianofenil)propil]-3,3-dimetilureido}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

1-[3-(4-Cianofenil)propil]-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)urea (6.5 g, véase Preparación K más arriba) se tomó en diclorometano (100 mL), al cual se agregó *tert*-butil éster de ácido 9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (4.36 g, 0.019 mol, véase WO 01/28992), seguido por ácido acético glacial (2.14 g, 0.0357 mol). La mezcla de reacción se agitó durante

147
140

1 hora antes de agregar NaBH_3CN (2.24 g, 0.0357 mol) a 0°C . Se continuo la agitación de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente, seguida por purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (usando 2% metanol en diclorometano) produjo 7.5 g del compuesto del título como un líquido amarillo con consistencia de goma.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7.57 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.09-3.9 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.23-3.1 (m, 6H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.63 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.3-2.1 (m, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.44 s, 9H.

Ejemplo 8

N-Bencil-*N*-(2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-etil)metanosulfonamida

A una suspensión de NaH (60% in oil, 0.039 g, 1.64 mmol) en DMF seco (10 mL) se agregó *N*-(2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]etil)metanosulfonamida (0.3 g, 0.82 mmol, vease Preparación M más arriba) a 0°C . La mezcla de reacción se agito durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de bencilo (0.155 g, 0.9 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agito a temperatura de la sala durante 2 horas. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por cromatografía de columna del residuo sobre gel de sílice (usando 5% metanol en cloroformo como eluyente) produjo 160 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.76, 136.07, 132.059, 129.30, 128.74, 128.14, 128.04, 118.83, 110.74, 68.17, 62.60, 57.70, 56.24, 55.94, 53.32, 51.38, 43.89, 39.18.

Ejemplo 9

141

N-(2-{7-[3-(4-Ciano-fenoxi)-propil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]non-3-il}-etil)-N-(2-fenoxi-etil)-metanosulfonamida

(i) Una suspensión de 4-[3-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]non-3-il)-propoxi]-benzonitrilo (15 g, 55 mmol, véase WO 01/28992), 2-[metanosulfonil-(2-fenoxi-etil)-amino]-etil ester de ácido metanosulfónico (151 g, 45 mmol, Preparación P más arriba) y K_2CO_3 seco (169 g, 123 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) se agitó a 60 °C de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 3% metanol en diclorometano como eluyente para producir el compuesto del título (14 g) como un líquido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl_3) δ 7.57 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 7.03-6.89 (5 H, m), 4.22-4.12 (8 H, m), 4.03-4.00 (3 H, bt), 3.79-3.71 (4 H, m), 3.37 (2 H, m), 3.12 (2 H, m), 3.00 (3 H, s), 2.85 (2 H, m), 2.83-2.76 (2 H, m), 2.50 (2 H, bs)

Ejemplo 10

N-Bencil-N-{2-[7-(4-ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]non-3-il]-etil}-bencenosulfonamida

(i) 2-(Bencenosulfonil-bencil-amino)-etil ester de ácido bencenosulfónico

Cloruro de bencenosulfonilo (22 ml, 0.0175 mol) se agregó gota a gota a 0 °C a una solución bien agitada de N-bencil etanolamina (1 g, 0.007 mmol) y trietilamina (2.4 ml, 0.0175 mol) en diclorometano seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extinguió con agua. El compuesto se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida proporcionó 0.6 g del producto deseado como un sólido. Este se tomó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

142

(iii) N-Bencil-N-{2-[7-(4-ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etil}-bencenosulfonamida

Una suspensión de 2-(bencenosulfonil-bencil-amino)-etil éster de ácido bencenosulfónico (0.33 g, 1.04 mmol, del paso (i) anterior), 4-(9-oxa-3,7-diazabí-ciclo[3.3.1]non-3-ilmetil)benzonitrilo, sal de cloruro de hidrogeno (0.5 g, 1.16 mmol, de la Preparación M (ii) anterior) y carbonato de potasio (0.64 g, 4.64 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se agitó a 60 °C de un día para otro bajo una atmosfera de nitrogeno. La mezcla de reacción se filtro, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 10% metanol en diclorometano como eluyente para producir 80 mg del compuesto del título como un líquido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.63 (1 H, m), 7.58-7.50 (6 H, m), 7.30-7.27 (5 H, m), 4.45 (2 H, s), 3.85 (2 H, bt), 3.72-3.64 (2 H, bm), 3.37 (2 H, m), 3.0-2.89 (4 H, bm), 2.75-2.16 (6H, bm)

Ejemplo 11

N-{2-[7-(2-Ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etil}-N-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-metanosulfonamida

A N-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-N-[2-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-metanosulfonamida (0.079 g, 0.20 mmol), 2-bromo-metil-benzonitrilo (0.041 g, 0.21 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.042 g, 0.30 mmol) se agrego acetonitrilo seco (4 mL). La mezcla se calentó por radiación de microondas (15 minutos, 160°C) y luego se filtro. El filtrado se cargo en una columna de intercambio de cationes (SCX- 2, Isolute™, 2 g). La columna se lavó con diclorometano, acetonitrilo y diclorometano/metanol 80/20 antes de eluir el producto crudo con 20% metanol saturado con amoníaco en diclorometano. El filtrado se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol saturado con amoníaco en diclorometano como eluyente, lo cual proporcionó 57 mg (55.9%) del compuesto del título.

143

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 159.06, 139.57, 131.78, 130.64, 130.24, 127.71, 125.27, 116.56, 115.58, 112.75, 110.56, 102.33, 65.84, 64.92, 58.67, 55.85, 53.80, 53.58, 44.66, 43.17, 36.36

Ejemplo 12

N-(4-Ciano-bencil)-N-{2-[7-(4-ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etil}-metanosulfonamida

A una suspensión de hidruro de sodio (0.013 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, lavada con pentano) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 mL) se agregó N-{2-[7-(4-ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-il]-etil}-metanosulfonamida (0.109 g, 0.30 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se dejó subir la temperatura a la temperatura de la sala. A 0°C, se agregó 4-bromometil-benzonitrilo (0.065 g, 0.33 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se agregó agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol saturado con amoníaco en diclorometano como eluyente, lo cual produjo 79 mg (54.9%) del compuesto del título.

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 143.69, 142.72, 132.69, 132.46, 129.68, 128.63, 119.13, 118.74, 112.01, 111.11, 68.40, 63.27, 57.99, 56.38, 51.57, 44.95, 39.06

Ejemplo 13

N-bencil-N-{2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea

(i) 1-Bencil-1-(2-hidroxi-etil)-3,3-dimetil-urea

Cloruro de *N,N*-dimetil carbamoilo (2.55 g, 0.0238 mol) se agregó gota a gota a 0°C a una solución de N-bencil etanol amina (3 g, 0.0198 mol) y trietilamina (3 g, 0.0298 mol) en 25 mL de DCM (seco) y se agitó a temperatura de la sala durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con

~~144~~ 144

agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 3 5% metanol en diclorometano como eluyente produjo 4 g del compuesto del subtítulo como un líquido.

(ii) N-bencil-N-{2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea

Cloruro de oxalilo (1 14 g, 9 mmol) se agregó a -78 °C a una solución de DMSO (1 05 g, 13 5 mmol) en diclorometano seco (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. 1-Bencil-1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-urea (1 05 g, 13 5 mmol, del paso (i) anterior) en diclorometano seco (10 ml) (1 g, 4 5 mmol) se agregó gota a gota a la misma temperatura y la agitación se continuó durante 3 horas a la misma temperatura. Se agregó trietilamina (1 8 ml, 12 9 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a -30 °C. La mezcla de reacción se extinguió con 10% ácido cítrico acuoso (10 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo 0 79 g de aldehído crudo como un líquido. Este (0 75 g, 3 4 mmol) se tomó entonces en DCM (25 ml), se agregó 4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-ilmetil)benzonitrilo (960 mg, 3 4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro, se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida seguida por purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 6 5 % metanol en diclorometano como eluyente produjo 0 5 g del producto deseado. Este se purificó aun más mediante HPLC preparativa para producir 0 3 g del compuesto del título como un sólido blancuzco.

API-MS (M + 1)=448

Ejemplo 14

N-bencil-N-{2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3,3,1]non-3-il]etil}acetamida

(i) N-Bencil-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida

Cloruro de acetilo (0.858 g, 10.8 mmol) se agregó gota a gota a una solución de N-bencil etanol amina (1.5 g, 9.9 mmol) y trietilamina (1.5 g, 14.9 mmol) en diclorometano seco (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, 10 % NaHCO₃ acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5% metanol en diclorometano como eluyente proporcionó 0.68 g del producto deseado como un aceite.

(ii) N-bencil-N-{2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3,3,1]non-3-il]etil}acetamida

Cloruro de oxalilo (0.57 g, 4.5 mmol) se agregó a -78 °C a una solución de DMSO (0.63 ml, 9 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y se agitó durante 15 minutos. N-Bencil-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (0.58 g, 3 mmol, del paso (i) anterior) disuelta en diclorometano seco (5 ml) se agregó gota a gota a la misma temperatura y la agitación se continuó durante 3 horas a la misma temperatura. Se agregó trietilamina (2.1 ml, 15 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a -30 °C. La mezcla de reacción se extinguió con 10% ácido cítrico acuoso (10 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo 0.51 g de aldehído crudo. Éste (0.51 g, 2.6 mmol) se tomó luego en DCM (10 ml), 4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3,3,1]non-3-ilmetil)benzonitrilo, sal de cloruro de hidrógeno (0.57 g, 2.6 mmol, del paso M (ii) anterior) y mallas moleculares (500 mg) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó NaBH₃CN (0.24 g, 3.9 mmol) a 0 °C y se continuó la agitación de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con

146

agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavo con agua y salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por purificación por cromatografía de columna (dos veces) sobre gel de sílice usando 3% metanol en diclorometano como eluyente proporcionó 430 mg del producto deseado. Este (430 mg) se purificó nuevamente por HPLC preparativa usando 1% ácido acético en acetonitrilo como eluyente. A continuación el acetonitrilo se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió en porciones entre 10 % NaHCO_3 y DCM. En seguida, la capa orgánica se lavo con agua y salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo (150 mg) del compuesto del título como un líquido.

API-MS $(M+1)=419$

Ejemplo 15

N-bencil-N-{2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil}propano-2-sulfonamida

(i) terc-Butil éster de ácido bencil-(2-hidroxí-etil)-carbámico

$(\text{BoC})_2\text{O}$ (7.9 g, 0.036 mol) se agregó gota a gota a 0°C a una solución de N-bencil etanol amina (5 g, 0.033 mol) en diclorometano seco (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida seguida por purificación sobre gel de sílice usando 10 % acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente produjo el compuesto del subtítulo (3.2 g) como un aceite.

(ii) terc-Butil éster de ácido bencil-{2-[7-(4-ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etil}-carbámico

DMSO seco (1.8 g, 0.0237 mol) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (1.5 g, 0.01185 mol) en diclorometano seco (25 ml) a -78°C y se agitó durante 10 minutos. terc-Butil éster de ácido bencil-(2-hidroxí-etil)-

147

carbámico (2 g, 0.0079 mol, de paso (i) anterior) en 15 ml de DCM se agrego gota a gota a la misma temperatura y la agitacion se continuo a la misma temperatura durante 3 horas. Se agrego trietilamina (5.5 ml), la mezcla de reacción se calentó a -30°C y se extinguió con 10% ácido cítrico acuoso. El compuesto se extrajo con diclorometano, se lavo con agua y salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo el aldehído deseado (2.5 g) como un líquido. Este (2.5 g, 10 mmol) se agregó entonces a una mezcla de 4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ylmetil)benzonitrilo, sal de cloruro de hidrógeno (1.98 g, 8 mmol, de M (i) anterior) y MgSO₄ (2 g) en diclorometano seco (10 ml) y se agito durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó metanol (10 ml), seguido por NaBH₃CN (0.76 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por purificación sobre gel de sílice usando 3% metanol en cloroformo como eluyente proporciono el producto deseado (1.1 g) como un sólido blancuzco.

(iii) 4-[7-(2-Bencilamino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-ylmetil]-benzonitrilo

Dioxano saturado con gas HCl (10 ml) se agregó a una solución de *terc*-butil éster de ácido bencil-{2-[7-(4-ciano-bencil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-etil}-carbámico (0.65 g, del paso (ii) anterior) en 5 ml de dioxano y se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico seco, y el disolvente se decantó. El sólido precipitado se lavo con éter *terc*-butil éster dietílico seco (4 veces) y se secó bajo vacío para producir sal HCl del compuesto del subtítulo (0.5 g) como un polvo.

(iv) N-bencil-N-{2-[7-(4-cianobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]etil}propano-2-sulfonamida

X5748

4-[7-(2-Bencilamino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3 3 1]non-3-ilmetil]-benzonitrilo (0.5 g, 1.33 mmol, del paso (iii) anterior) se tomo en 30 ml de DCM / 10% NaHCO₃ acuoso (1.1) y se agitó durante 15 minutos. Se agregó cloruro de sulfonilo e isopropano (0.28 g, 1.99 mmol) y se continuó la agitación a temperatura de la sala durante 1.5 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se seco sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida, seguida por purificación sobre gel de sílice usando 10% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó el producto deseado (280 mg) como un sólido blanco. Éste se purificó aun más mediante HPLC preparativa (0.1 % TFA en acetonitrilo), se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se repartió en porciones entre NaHCO₃ saturado y DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo el compuesto del título (140 mg) como un sólido blancuzco.

API-MS (M+1)=483

Ejemplo 16

Los siguientes compuestos se prepararon, de intermedios apropiados (tales como los descritos más arriba en el texto), de acuerdo o por analogía con métodos descritos en esta solicitud

- (i) *tert*-butil [2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxy)etil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-carbamato,
- (ii) *tert*-butil {2-[7-(2-{{(aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxy)etil]-amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il]etil}]-carbamato,
- (iii) N-[2-(4-cianofenoxy)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (iv) N-[2-(4-cianofenoxy)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (v) 2-[7-(2-{{(aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxy)etil]amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il]-N-(*tert*-butil)acetamida,

149

- (vi) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]-N-benciloacetamida,
- (vii) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]-N-(1-metil-1-feniletíl)acetamida,
- (viii) N-(*terc*-butil)-2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1] non-3-il)acetamida,
- (ix) N-bencilo-2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)acetamida,
- (x) 2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)-N-(1-metil-1-fenil-etíl)acetamida,
- (xi) *terc*-butil[2-(7-{2-[[3-(4-cianofenil)propil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)etil]- carbamato,
- (xii) N-(*terc*-butil)-2-(7-{2-[[3-(4-cianofenil)propil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1] non-3-il)acetamida,
- (xiii) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[3-(4-cianofenil)propil]metanosulfonamida,
- (xiv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(2,6-dimetilfenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xvii) N-(2-{7-[2-(4-acetilfenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo-[3 3 1] non-3-il}etil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]urea,
- (xviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-feniletíl)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (xix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(3-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,

3/150

- (xx) N-(2-{7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida,
- (xxi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(6-metoxipiridin-3-il) metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (xxii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(4,5-dimetil-2-furil)-metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (xxiii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (xxiv) N-{2-[7-(4-clorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida,
- (xxv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(difluorometoxi)-bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (xxvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(metilsulfonil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (xxvii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (xxviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,4-difluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (xxix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,5-diclorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (xxx) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[3-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (xxxi) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida,
- (xxxii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(2,6-dicloropiridin-4-il) metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (xxxiii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(piridin-4-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,

7
151

- (xxxiv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (xxxv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (xxxvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (xxxvii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(3-fenilpropil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (xxxviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[3-(4-cianofenil)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (xxxix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[3-(3-metoxifenil)-propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (xli) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,6-dimetilbencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (xli) N-{2-[7-(4-*terc*-butilbencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida,
- (xlii) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetilurea,
- (xliii) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetilurea,
- (xliv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (xlv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea,
- (xlvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(difluorometoxi)-bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (xlvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetil-N-{2-[7-(2-fenil-etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,

152

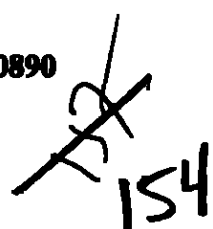
- (xlviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (xlix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(3-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (l) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetil-N-{2-[7-(3-fenil-propil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (li) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-feniletíl)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (liii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil) metanosulfonamida,
- (liv) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lv) N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lvi) N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lvii) N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,
- (lviii) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,
- (lix) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lx) N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,
- (lxi) N-bencilo-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-clorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxiii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}bencenosulfonamida,

~~153~~

- (lxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(4-fluorobencilo)metanosulfonamida,
- (lxv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(3-fluorobencilo)metanosulfonamida,
- (lxvi) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[4-(difluorometoxi)bencilo]metanosulfonamida,
- (lxvii) N-(4-clorobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxviii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxx) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N'-metilurea,
- (lxxi) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxii) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxiii) N-bencilo-N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxiv) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,
- (lxxv) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea, y
- (lxxvi) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(4-fluorobencilo)urea,
- o su derivado farmacéuticamente aceptable

Ejemplo 17

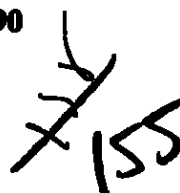
Compuestos del título de los Ejemplos anteriores se ensayaron en Prueba A de más arriba y se encontró que exhibían valores D_{10} superiores a 5.5

**Ejemplo 18**

Compuestos del título de los Ejemplos anteriores se ensayaron en Prueba B de mas arriba y se encontró que exhibían valores pIC_{50} superiores a 4.5. Efectivamente, se encontró que los compuestos de Ejemplos 2, 3 y 9 (xlv) tenían valores pIC_{50} de 5.55, 5.8 y 5.38, respectivamente.

Abreviaturas

Ac	=	acetilo
API	=	ionización a presión atmosférica (en relacion con MS)
aq	=	acuoso
br	=	amplio (en relación con NMR)
Bt	=	benzotriazol
<i>t</i> -BuOH	=	<i>terc</i> -butanol
CI	=	ionización química (en relación con MS)
mCPBA	=	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
d	=	doblete (en relacion con NMR)
DBU	=	diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	=	diclorometano
Dd	=	doblete de dobletes (en relacion con NMR)
DMAP	=	4-dimetilaminopiridina
DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
EDC	=	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Et	=	etilo
EtOAc	=	acetato de etilo
eq	=	equivalentes
ES	=	electroaspersión (en relación con MS)
FAB	=	bombardero con átomos rápidos (en relacion con MS)
FBS	=	suero fetal bovino
h	=	hora(s)



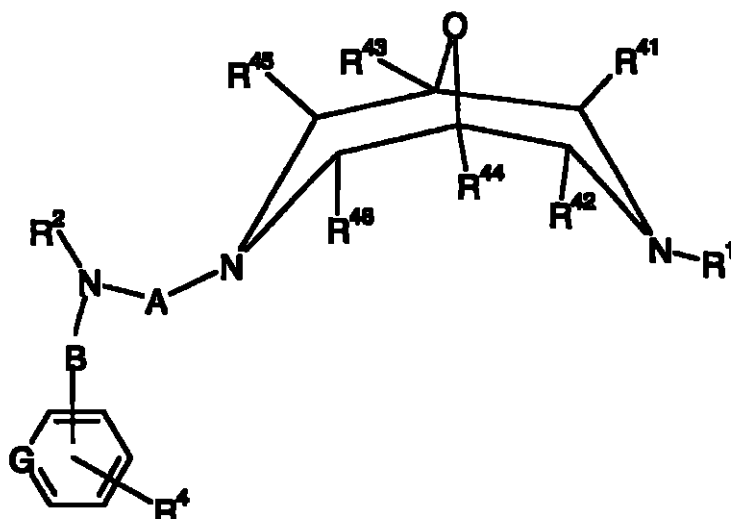
HCl	=	ácido clorhídrico
HEPES	=	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
HPLC	=	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
IMS	=	alcoholes metilados industriales
IPA	=	alcohol <i>iso</i> -propílico (propan-2-ol)
m	=	multiplete (en relación con NMR)
Me	=	metilo
MeCN	=	acetonitrilo
MeOH	=	metanol
min	=	minuto(s)
m p	=	punto de fusión
MS	=	espectrometría de masa
NADPH	=	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida
OAc	=	acetato
Pd/C	=	paladio sobre carbono
q	=	cuartete (en relación con NMR)
rt	=	temperatura de la sala
s	=	singlete (en relación con NMR)
t	=	triplete (en relación con NMR)
TEA	=	triethylamina
THF	=	tetrahidrofurano
tlc	=	cromatografía de capa fina

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

4
156

Reivindicaciones

1 Un compuesto de formula I,



en donde

R^1 representa C_{1-12} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente por uno o mas grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, aril, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5c}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) o R^1 representa $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ o $-S(O)_2R^{9a}$,

R^{5a} a R^{5c} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, H, C_{1-6} alquilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, arilo, ariloxi, Het², $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), arilo o Het³, o R^{5d} o R^{5c} , junto con, respectivamente, R^{8a} o R^{8b} , pueden representar C_{3-6} alquilenos (grupo alquilenos que se interrumpe opcionalmente por un átomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o mas grupos C_{1-3} alquilo), R^6 representa H, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, arilo, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), arilo, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ o $-S(O)_2R^{10c}$,

R^{10a} a R^{10c} representan independientemente C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{10a} , R^{10c} o R^{10d} representa H,

157

R^7 representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, C_{1-12} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, C_{1-6} alcoxi, Het^4 , $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$),

R^{8a} y R^{8b} representan independientemente H, C_{1-12} alquilo, C_{1-6} alcoxi (dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), -D-aril, -D-ariloxi, -D- Het^5 , -D- $N(H)C(O)R^{11a}$, -D- $S(O)_2R^{12a}$, -D- $C(O)R^{11b}$, -D- $C(O)OR^{12b}$, -D- $C(O)N(R^{11c})R^{11d}$, o R^{8a} o R^{8b} , junto con, respectivamente, R^{9d} o R^{9c} , pueden representar C_{3-6} alquileno (grupo alquileno que se interrumpe opcionalmente por un atomo O y/o se sustituye opcionalmente por uno o mas grupos $C1-3$ alquilo),

R^{11a} a R^{11d} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{11c} y R^{11d} juntos representan C_{3-6} alquileno,

R^{12a} y R^{12b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo,

D representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, un enlace directo o C_{1-6} alquileno,

X representa O o S,

R^{9a} representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ y $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) o arilo,

R^{9b} representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, H o C_{1-6} alquilo,

R^{9c} y R^{9d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, arilo y Het^6), arilo o Het^7 , o R^{9c} representa H,

~~158~~

R^2 representa $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$, $-C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ o $-S(O)_2N(R^{3f})(R^{3g})$,

R^{3a} a R^{3g} representan independientemente C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -E-arilo, -E-Het⁸, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ y $-C(O)N(R^{16c})R^{16d}$), arilo o Het⁹, o R^{3c} y R^{3d} a R^{3g} representan independientemente H,

R^{16a} a R^{16d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, H, C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het¹⁰), arilo, Het¹¹, o R^{16c} y R^{16d} juntos representan C_{3-6} alquilenos, interrumpido opcionalmente por un átomo O,

E representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, un enlace directo o C_{1-4} alquilenos,

Het¹ a Het¹¹ representan independientemente grupos heterocíclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o mas heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, oxo, halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, arilo, ariloxi, $-N(R^{17a})R^{17b}$, $-C(O)R^{17c}$, $-C(O)OR^{17d}$, $-C(O)N(R^{17e})R^{17f}$, $-N(R^{17g})C(O)R^{17h}$, $-S(O)_2N(R^{17i})R^{17j}$ y $-N(R^{17k})S(O)_2R^{17l}$, R^{17a} a R^{17l} representan independientemente C_{1-6} alquilo, arilo o R^{17a} a R^{17k} representan independientemente H,

A representa C_{2-6} alquilenos interrumpido opcionalmente por $-S(O)_2N(R^{18a})-$ o $-N(R^{18b})S(O)_2-$ y/o sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo y amino,

B representa $-Z^1-\{[C(O)]_aC(H)(R^{19a})\}_b-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_n-$, $-Z^2-N(R^{19c})S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(R^{19d})-$ o $-Z^2-O-$ (en los cuales seis grupos Z^1 o Z^2 se une al átomo de nitrógeno que porta R^2),

Z^1 representa un enlace directo o C_{1-4} alquilenos, opcionalmente interrumpido por $-N(R^{18e})S(O)_2-$ o $-S(O)_2N(R^{18f})-$,

2/159

Z^2 representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, C_{2-4} alquileno, opcionalmente interrumpido por $-N(R^{18g})S(O)_2-$ o $-S(O)_2N(R^{18h})-$,

a, b y c representan independientemente 0 o 1,

n representa 0, 1 o 2,

R^{18a} a R^{18h} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo,

R^{19a} representa H o, junto con un sustituyente R^4 unico en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, R^{19a} representa C_{2-4} alquileno opcionalmente interrumpido o terminado por O, S o $N(R^{20})$,

R^{19b} representa H, C_{1-6} alquilo o, junto con un sustituyente R^4 unico en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, R^{19b} representa C_{2-4} alquileno,

R^{20} representa H o C_{1-6} alquilo,

G representa CH o N,

R^4 representa uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (opcionalmente terminado por $-N(H)C(O)OR^{21a}$), C_{1-6} alcoxi, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, $-S(O)_2R^{21c}$, $-OS(O)_2R^{21d}$ y arilo, y un sustituyente R^4 en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, puede

(i) junto con R^{19a} , representar C_{2-4} alquileno opcionalmente interrumpido o terminado por O, S o $N(R^{20c})$, o

(ii) junto con R^{19b} , representar C_{2-4} alquileno,

R^{21a} a R^{21d} representan independientemente C_{1-6} alquilo,

R^{22a} y R^{22b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo, o juntos representan C_{3-6} alquileno, resultando en un anillo, que contiene nitrogeno, de cuatro a siete miembros, R^{22c} a R^{22o} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo, y

R^{41} a R^{46} representan independientemente H o C_{1-3} alquilo,

en donde cada grupo arilo o ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye opcionalmente,

o su derivado farmacéuticamente aceptable,

2 Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde sustituyentes opcionales en grupos arilo y ariloxi son uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, $-S(O)_2R^{21c}$, y $-OS(O)_2R^{21d}$ (en donde R^{21b} a R^{21d} y R^{22a} a R^{22o} son como se definen en la Reivindicación 1)

3 Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde R^1 representa C_{1-8} alquilo (grupo alquilo que se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halo, arilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi (dos ultimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas atomos halo), $-C(O)R^{22c}$ y $-S(O)_2R^{21c}$), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(H)R^{9c}$ y $-N(H)S(O)_2R^{9d}$) o R^1 representa $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ o $-S(O)_2R^{9a}$

4 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{5a} a R^{5c} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, H, C_{1-6} alquilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido y ariloxi opcionalmente sustituido), arilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH,

halo, ciano, nitro, $N(R^{22a})R^{22b}$ (ultimo grupo en que R^{22a} y R^{22b} juntos representan C_{3-6} alquilenos), C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alcoxi (dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos halo)), Het^3 , o R^{3d} , junto con R^{8a} , representa C_{4-5} alquilenos (grupo alquilenos que se interrumpe opcionalmente por un átomo O)

5 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^6 representa H, C_{1-6} alquilo, arilo opcionalmente sustituido $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ o $-S(O)_2R^{10e}$

6 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{10a} , R^{10b} y R^{10e} representan independientemente C_{1-3} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de halo y arilo opcionalmente sustituido) o arilo opcionalmente sustituido

7 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{10c} y R^{10d} representan independientemente H o C_{1-4} alquilo

8 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^7 representa C_{1-6} alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de halo, arilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alcoxi y Het^4)

9 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{8a} y R^{8b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo (ultimo grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano y nitro), $-D$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-D$ -(ariloxi opcionalmente sustituido), $-D-Het^5$, $-D-N(H)C(O)R^{11a}$, $-D-C(O)R^{11b}$, o R^{8a} , junto con R^{5d}

10/162

representa C₄₋₅ alquileo (grupo alquileo que se interrumpe opcionalmente por un átomo O)

10 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{11a} y R^{11d} representan independientemente C₁₋₄ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro y arilo opcionalmente sustituido) o arilo opcionalmente sustituido

11 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde D representa, en cada ocurrencia cuando se emplea en esta solicitud, un enlace directo o C₁₋₄ alquileo

12 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{9a} representa, C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo) o arilo opcionalmente sustituido

13 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{9c} y R^{9d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean en esta solicitud, C₁₋₅ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo opcionalmente sustituido y Het⁶), arilo opcionalmente sustituido o Het⁷, o R^{9c} representa H

14 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R² representa -S(O)₂R^{3a}, -C(O)OR^{3b}, -C(O)R^{3c} o -C(O)N(R^{3d})R^{3c}

15 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{3a} a R^{3c} representan independientemente C₁₋₅ alquilo (sustituido opcionalmente por uno o mas

sustituyentes seleccionados de halo, arilo opcionalmente sustituido y Het⁸), arilo opcionalmente sustituido o Het⁹, o R^{3d} representa H

16 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde Het¹ y Het³ a Het⁹ representan independientemente grupos heterociclicos que contienen uno a cuatro heteroatomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH, oxo, halo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, fenilo, -N(H)R^{17a}, -C(O)R^{17c}, -N(H)C(O)R^{17h} y -N(H)S(O)₂R^{17j}

17 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{17a}, R^{17c}, R^{17h} y R^{17j} representan independientemente C₁₋₄ alquilo o arilo opcionalmente sustituido o R^{17a}, R^{17c} y R^{17h} representan independientemente H

18 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde A representa C₂₋₄ alquileno sustituido opcionalmente por uno o mas sustituyentes seleccionados de -OH y amino

19 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde B representa -Z¹-, -Z²-N(H)-, -Z²-C(O)N(R^{19b})-, -Z²-S(O)₂-, -Z²-N(H)S(O)₂-, -Z²-S(O)₂N(H)- o -Z²-O- (seis ultimos grupos en los que Z² se une al átomo de nitrógeno que porta R²)

20 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde Z¹ representa un enlace directo o C₁₋₄ alquileno

21 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde Z² representa C₂₋₄ alquileno

~~164~~

22 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{19b} representa H, C_{1-4} alquilo, o, junto con un sustituyente R^4 unico en una posición en el grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, R^{19b} representa C_{2-4} alquilenos

23 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde cuando G representa N, G está en la posición *orto* o *para* relativa al punto de unión de B

24 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde cuando G representa N, R^4 está ausente o representa un grupo ciano unico

25 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, en donde R^4 esta ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-C(O)N(R^{22c})R^{22f}$, y $-N(R^{22m})S(O)_2-C_{1-4}$ alquilo, o un sustituyente R^4 en una posición del grupo fenilo o piridilo, que es *orto* a la posición en la cual se une el grupo B, puede, junto con R^{19b} , representar C_{2-4} alquilenos

26 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23 y 25, en donde R^{21c} representa C_{1-4} alquilo y R^{22c} , R^{22e} , R^{22f} y R^{22m} representan independientemente H o C_{1-4} alquilo

27 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{41} a R^{46} representan independientemente H

28 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde sustituyentes opcionales en grupos

arilo y ariloxi son, a menos que se indique lo contrario, uno o mas sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi (dos últimos grupos que se sustituyen opcionalmente por uno o mas atomos halo), -N(H)S(O)₂R^{21b} y -S(O)₂N(H)R^{22a}

29 Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde grupos alquilo y grupos alcoxi pueden ser, a menos que se especifique lo contrario

- (i) de cadena recta o ramificada o ciclicos o parcialmente ciclicos/aciclicos,
- (ii) saturados o insaturados,
- (iii) interrumpidos por uno o mas atomos de oxígeno, y/o
- (iv) sustituido por uno o más átomos de fluoro o cloro

30 Un compuesto, como se reivindica en la Reivindicacion 1, que es

- (i) *tert*-butil [2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonil)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-carbamato,
- (ii) *tert*-butil {2-[7-(2-{(aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]-amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-carbamato,
- (iii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamida,
- (iv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (v) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamida,
- (vi) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]urea,
- (vii) 2-[7-(2-{(aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino}etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3 3 1]non-3-il]-N-(*tert*-butil)acetamida,

~~166~~
166

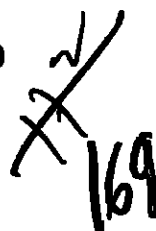
- (viii) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]-N-bencıloacetamıda,
- (ix) 2-[7-(2-((aminocarbonil)[2-(4-cianofenoxi)etil]amino)etil)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]-N-(1-metil-1-feniletıl)acetamıda,
- (x) N-(*terc*-butıl)-2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonıl)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il)acetamıda,
- (xi) N-bencılo-2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonıl)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il)acetamıda,
- (xii) 2-(7-{2-[[2-(4-cianofenoxi)etil](metilsulfonıl)amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il)-N-(1-metil-1-fenıl-etıl)acetamıda,
- (xiii) *terc*-butıl [2-(7-{2-[[3-(4-cianofenıl)propıl](metilsulfonıl)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il)etil]-carbamoto,
- (xiv) N-(*terc*-butıl)-2-(7-{2-[[3-(4-cianofenıl)propıl](metilsulfonıl)-amino]etil}-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1] non-3-il)acetamıda,
- (xv) N-[2-(7-bencılo-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[3-(4-cianofenıl)propıl]metanosulfonamıda,
- (xvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(2,6-dimetılfenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xvii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenıl)etil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-metoxifenıl)etil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,
- (xix) N-(2-{7-[2-(4-acetılfenıl)etil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo-[3 3 1]non-3-il}etil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]urea,
- (xx) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-feniletıl)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo [3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (xxi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(3-fluorofenıl)etil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)urea,

~~10~~
(67)

- (xxii) N-(2-{7-[(2-cloropiridin-3-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamıda,
- (xxiii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)- metanosulfonamıda,
- (xxiv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(4,5-dimetil-2-furil)-metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)- metanosulfonamıda,
- (xxv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xxvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil) metanosulfonamıda,
- (xxvii) N-{2-[7-(4-clorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamıda,
- (xxviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(difluorometoxi)-bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)- metanosulfonamıda,
- (xxix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(metilsulfonil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil) metanosulfonamıda,
- (xxx) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,4-difluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil} metanosulfonamıda,
- (xxxii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2,5-diclorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxiii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[3-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamıda,
- (xxxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamıda,
- (xxxv) N-{2-[7-(2-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoxi)etil]metanosulfonamıda,
- (xxxvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[(2,6-dicloropiridin-4-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamıda,

~~177~~
168

- (xxxvii) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-{2-[7-(piridin-4-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxviii) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-{2-[7-(piridin-3-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xxxix) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-(2-{7-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamıda,
- (xli) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-(2-{7-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamıda,
- (xlii) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-(2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)-metanosulfonamıda,
- (xliii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xliv) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-(2-{7-[3-(4-cianofenil)propil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamıda,
- (xlv) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-(2-{7-[3-(3-metoksifenil)-propil]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamıda,
- (xlvi) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-{2-[7-(2,6-dimetilbencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamıda,
- (xlvii) N-{2-[7-(4-*terc*-butilbencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoksi)etil]metanosulfonamıda,
- (xlviii) N-[2-(7-bencilo-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il)etil]-N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N',N'-dimetilurea,
- (xlix) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N',N'-dimetilurea,
- (l) N-[2-(4-cianofenoksi)etil]-N-(2-{7-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo]-9-oxa-3,7-diazabıcıclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,



- (li) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea,
- (lii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[4-(difluorometoxi)-bencilo]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (liii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetil-N-{2-[7-(2-fenil-etil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (liv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (lv) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(3-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N',N'-dimetilurea,
- (lvi) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N',N'-dimetil-N-{2-[7-(3-fenil-propil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil} urea,
- (lvii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-{2-[7-(2-feniletíl)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lviii) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil) metanosulfonamida,
- (lix) N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-N-(2-{7-[2-(4-fluorofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil) metanosulfonamida,
- (lx) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxi) N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lxii) N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lxiii) N-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,
- (lxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,
- (lxv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(2-feniletíl)metanosulfonamida,
- (lxvi) N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il}etil)-N-(2-fenoxietíl)metanosulfonamida,



- (lxxvii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-fluorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxviii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-clorobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxix) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}bencenosulfonamida,
- (lxxx) N-(4-cianobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxxi) N-(2-cianobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxxii) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(4-fluorobencilo)metanosulfonamida,
- (lxxxiii) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(3-fluorobencilo)metanosulfonamida,
- (lxxxiv) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-[4-(difluorometoxi)bencilo]metanosulfonamida,
- (lxxxv) N-(4-clorobencilo)-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metanosulfonamida,
- (lxxxvi) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il] etil}etanosulfonamida,
- (lxxxvii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}-N'-metilurea,
- (lxxxviii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}-N',N'-dimetilurea,
- (lxxxix) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(4-cianofenil)etil]-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxxxx) N-bencilo-N-(2-{7-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxxxxi) N-bencilo-N-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabícciclo[3 3 1]non-3-il}etil)metanosulfonamida,
- (lxxxxii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabícciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,

- (bxxxiii) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}acetamida,
- (bxxxiv) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}urea,
- (bxxxv) N-bencilo-N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo-[3 3 1]non-3-il]etil}propano-2-sulfonamida, y
- (bxxxvi) N-{2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}-N-(4-fluorobencilo)urea,
- o su derivado farmacéuticamente aceptable

31 Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 30, que es *N*-bencilo-*N*-(2-[7-(4-cianobencilo)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3 3 1]non-3-il]etil}metano-sulfonamida, o su derivado farmacéuticamente aceptable

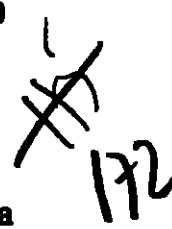
32 Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31 en mezcla con un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

33 Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31

34 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31 para uso como un producto farmacéutico

35 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31 para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

36 El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31 como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia



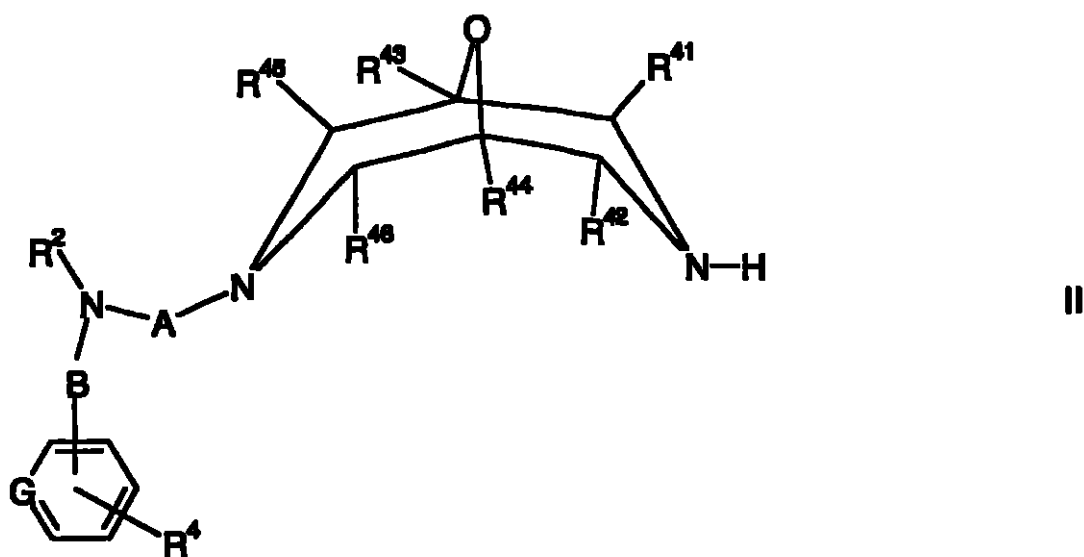
37 El uso como se reivindica en la Reivindicación 36, en donde la arritmia es una arritmia auricular o ventricular

38 Un método de profilaxis o tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31, a una persona que sufre de, o es susceptible a, tal enfermedad

39 Un compuesto, de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 31, en combinación con cualesquiera otros fármacos para uso como un medicamento para el tratamiento de arritmias o trastornos cardiovasculares

40 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en la Reivindicación 1, proceso que comprende

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



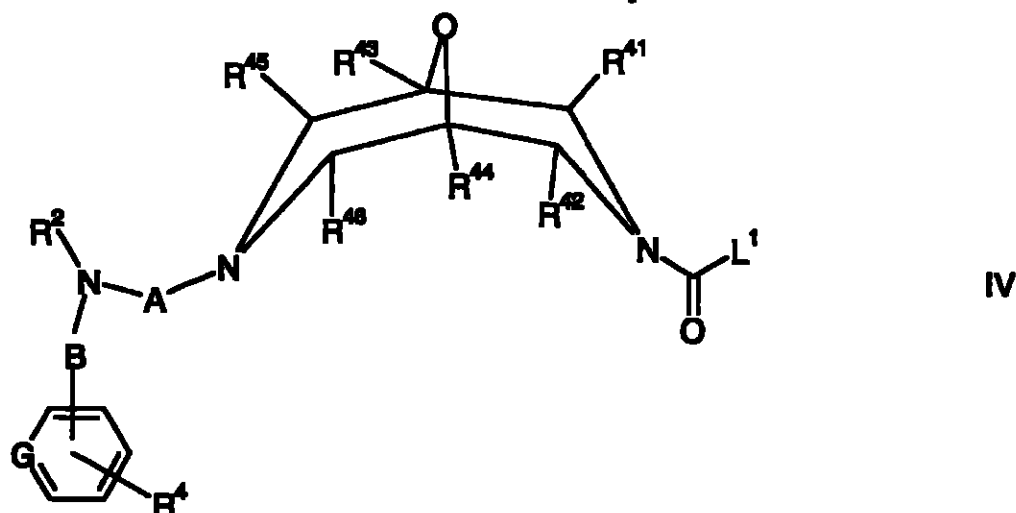
en donde R^2 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen anteriormente en el texto, con un compuesto de fórmula III,

R^1-L^1

III

en donde L^1 representa un grupo saliente y X , R^1 y R^7 son como se definen en la Reivindicación 1,

(b) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa $-C(O)XR^7$ o $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, reacción de un compuesto de fórmula IV,



en donde R^2 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B, G y L^1 son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



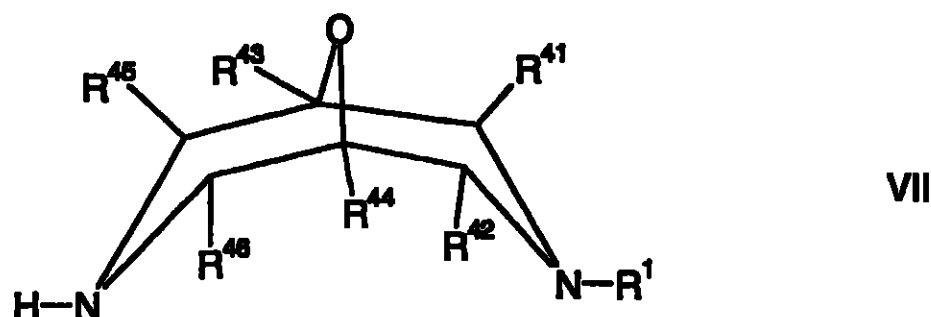
en donde R^{24} representa $-XR^7$ o $-N(R^{8a})R^{5d}$ y R^{5d} , R^7 , R^{8a} y X son como se definen en la Reivindicación 1,

(c) para compuestos en los cuales R^1 representa $-C(O)N(H)R^{8a}$, reacción de un compuesto de fórmula II, como ya se definió, con un compuesto de fórmula VI,

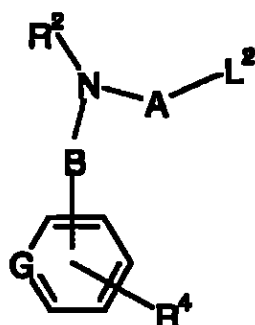


en donde R^{8a} es como se define en la Reivindicación 1,

(d) reacción de un compuesto de fórmula VII,



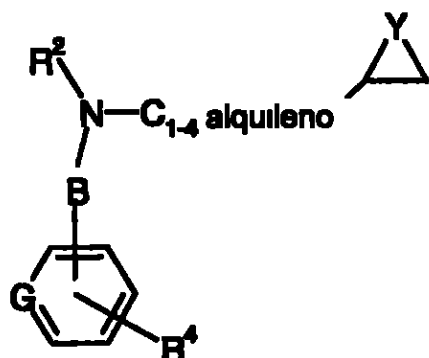
en donde R^1 y R^{41} a R^{46} son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VIII,

VIII

en donde L^2 representa un grupo saliente y R^2 , R^4 , A, B y G son como se definen en la Reivindicación 1,

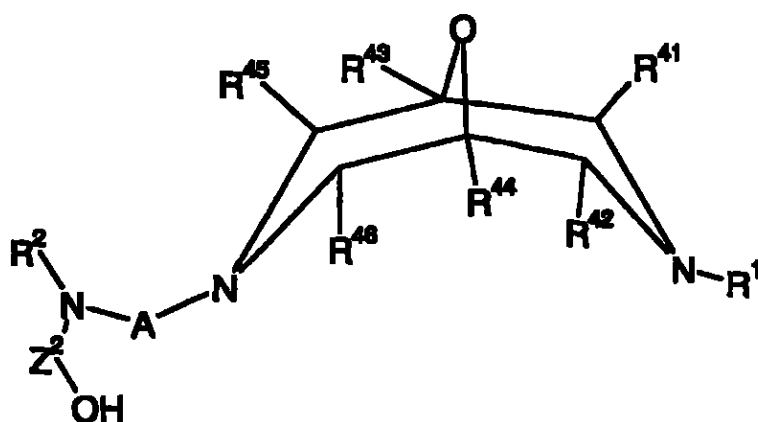
(e) para compuestos de fórmula I en la cual A representa C_{3-6} alquileo sustituido en la posición 2 (relativa al N-atomo de oxabispidina) por -OH o amino, reacción de un compuesto de fórmula VII, como se define en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula IX,



IX

o su derivado protegido, en donde Y representa O o NH y R^2 , R^4 , B y G son como se definen en la Reivindicación 1,

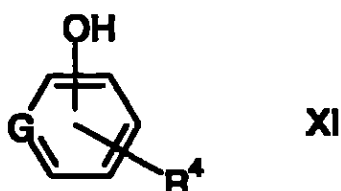
(f) para compuestos de fórmula I en la cual B representa $-Z^2-O-$, reacción de un compuesto de fórmula X,



X

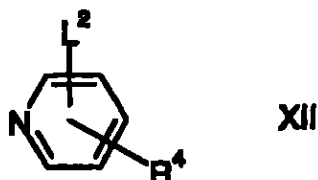
en donde R^1 , R^2 , R^{41} a R^{46} , A y Z^2 son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XI,

175



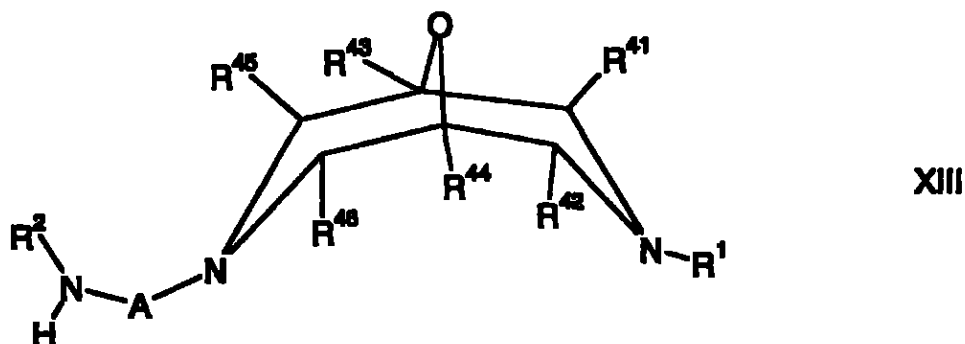
en donde R^4 y G son como se definen en la Reivindicación 1,

(g) para compuestos de fórmula I en la cual G representa N y B representa $-Z^2-O-$, reacción de un compuesto de fórmula X, como ya se definió, con un compuesto de fórmula XII,

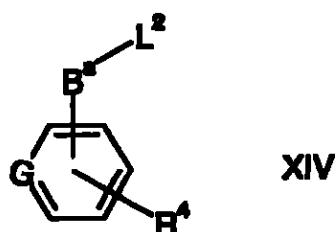


en donde R^4 es como se define en la Reivindicación 1, y L^2 es como ya se definió,

(h) para compuestos de fórmula I en la cual B es como se define en la Reivindicación 1, excepto que no representa un enlace directo, reacción de un compuesto de fórmula XIII,

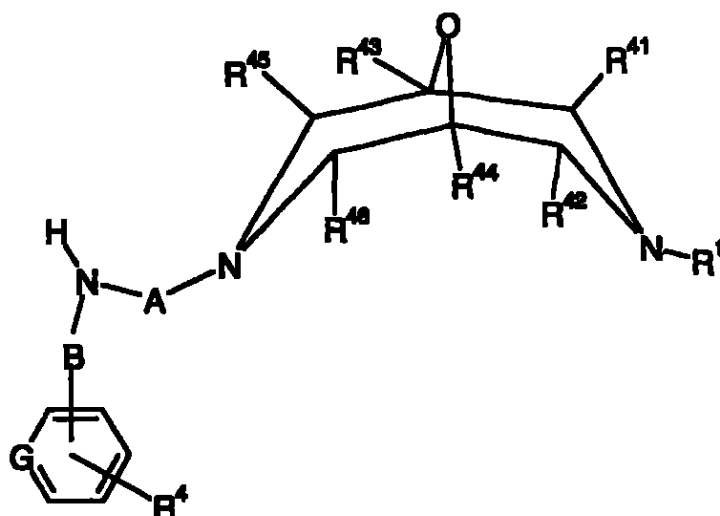


en donde R^1 , R^2 , R^{41} a R^{46} y A son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIV,



en donde B^a representa B como se define en la Reivindicación 1, excepto que no representa un enlace directo, y R^4 , G, y L^2 son como se definen en la Reivindicación 1 y L^2 es como se define mas arriba,

(i) reacción de un compuesto de fórmula XV,



XV

en donde R^1 , R^4 , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen en la Reivindicación, con un compuesto de fórmula XVI,



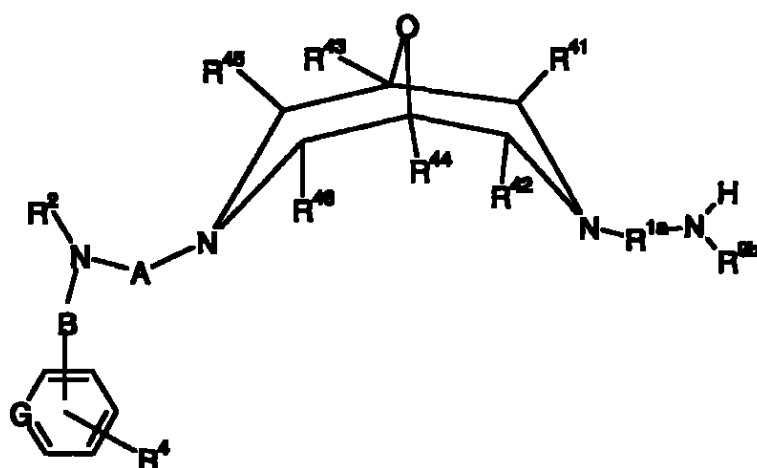
en donde L^3 representa un grupo saliente apropiado y R^2 es como se define en la Reivindicación 1,

(j) para compuestos de fórmula I, en la cual R^2 representa $-C(O)N(H)R^{3d}$, reacción de un compuesto de fórmula XV, como ya se definió, con un compuesto de fórmula XVII



en donde R representa un cation de metal monovalente o R representa R^{3d} como se define en la Reivindicación 1, excepto que no representa H,

(k) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa C_{1-12} alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes como se define mas arriba con respecto a R^1 , el cual sustituyente(s) es (incluyen) un grupo $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, reacción de un compuesto de fórmula XVIII,



XVIII

en donde R^{1a} representa C_{1-12} alquileo, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o mas sustituyentes como se define en la Reivindicación 1 con respecto a R^1 , y R^2 , R^4 , R^{9b} , R^{41} a R^{46} , A, B y G son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIX,



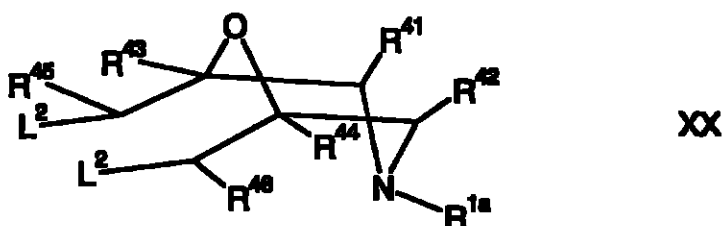
en donde R^{9d} es como se define en la Reivindicación 1 y L^2 es como ya se definió,

(l) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa C_{1-12} alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes como se define en la Reivindicación 1 con respecto a R^1 , el cual sustituyente(s) es (incluyen) un grupo $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ o $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, reacción de un compuesto de fórmula II, como ya se definió, con un compuesto de fórmula XIXA o XIXB,

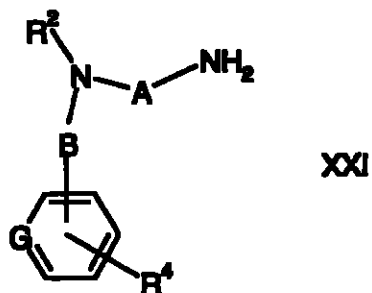


en donde L^1 y R^{1a} son como ya se definió y R^{9b} , R^{9c} y R^{9d} son como se definen en la Reivindicación 1,

(m) para compuestos de fórmula I en la cual R^1 representa $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ o $-S(O)_2R^{9a}$, reacción de un compuesto de fórmula XX,



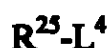
en donde R^{1a} representa $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ o $-S(O)_2R^{9a}$ y R^{5d} , R^7 , R^{8a} , R^{9a} , R^{41} a R^4 y L^2 son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XXI,



en donde R^2 , R^4 , A, B y G son como se definen en la Reivindicación 1,

(n) para compuestos de fórmula I, los cuales son derivados de nitrógeno de oxabispidina - *N*-óxido, oxidación del correspondiente nitrógeno de oxabispidina de un compuesto correspondiente de fórmula I, en la presencia de un agente oxidante,

(o) para compuestos de fórmula I, que son derivados de sal de amonio cuaternario C₁₋₄ alquilo, en los cuales el grupo alquilo se une a un nitrógeno de oxabispidina, reacción, en el nitrógeno de oxabispidina, de un compuesto correspondiente de fórmula I con un compuesto de fórmula XXII,



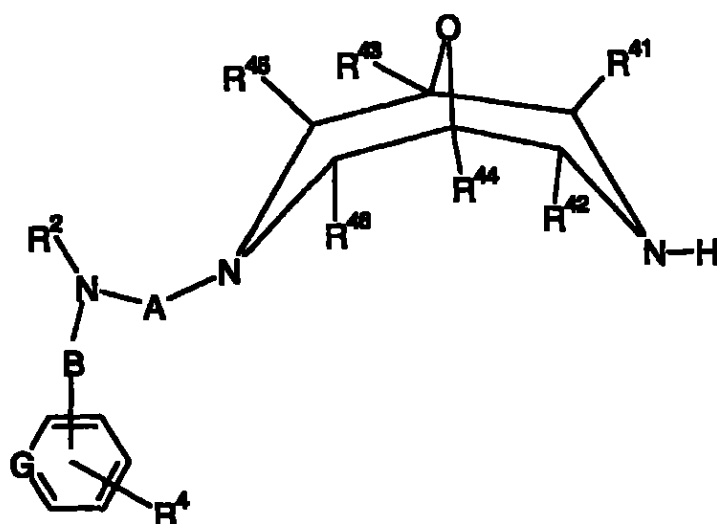
XXII

en donde R²⁵ representa C₁₋₄ alquilo y L⁴ es un grupo saliente,

(o) conversión de un sustituyente R⁴ en otro,

(p) introducción de uno o más sustituyentes R⁴ (adicionales) al anillo aromático,

(q) para compuestos de fórmula I en donde R¹ representa C₁₋₁₂ alquileo, grupo que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes como se define más arriba con respecto a R¹, reacción de un compuesto de fórmula II

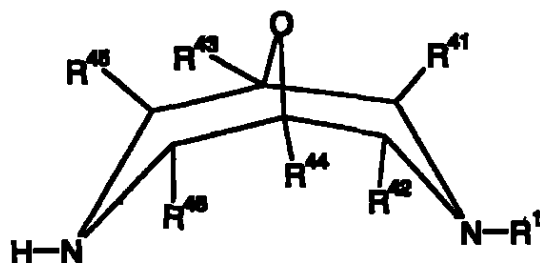


II

en donde R², R⁴, R⁴¹ a R⁴⁶, A, B y G son como se definen más arriba en el texto, con el aldehído apropiado, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, a temperatura de la sala, tal como desde 15 a 30°C) en la presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o compuestos

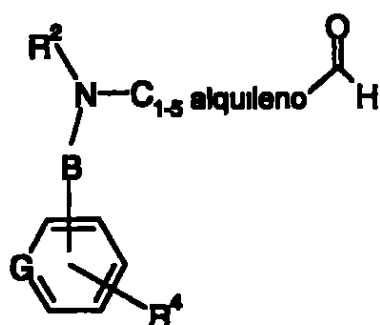
similares) y un disolvente apropiado (tal como 1,2-dicloroetano, dicloroetano, metanol, etanol o sus mezclas),

(r) reacción de un compuesto con fórmula VII



VII

en donde R^1 y R^{41} a R^{46} son como se definen más arriba en el texto, con un compuesto de fórmula XXIII



XXIII

en donde R^2 , R^4 , B y G son como se definen más arriba en el texto, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, a temperatura ambiente, tal como desde 15 a 30°C) en la presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o compuestos similares donadores de hidruro) y un disolvente apropiado (tal como 1,2-dicloroetano, dicloroetano, metanol, etanol o sus mezclas), o

(s) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I como ya se definió

41 Un compuesto de fórmula II, como se define en la Reivindicación 40, o su derivado protegido

42 Un compuesto de fórmula IV, como se define en la Reivindicación 40, o su derivado protegido

43 Un compuesto de formula X, como se define en la Reivindicacion 40,
o su derivado protegido

44 Un compuesto de fórmula XIII, como se define en la Reivindicacion
40, o su derivado protegido

45 Un compuesto de fórmula XVIII, como se define en la
Reivindicación 40, o su derivado protegido

101493-1 WO

1/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.170)
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	101493-1 WO
I	Title of invention	NEW COMPOUNDS II
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	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)	BJÖRK, Annika
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III 1-6	State of nationality	SE
III 1 7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-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)	GRAN, Ulrik
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST First)	STRANDLUND, Gert
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	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	ASTRAZENECA
IV 1-2	Address	Global Intellectual Property 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	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI 1-1	Filing date	15 June 2004 (15.06.2004)
VI-1-2	Number	0401540-0
VI 1-3	Country	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

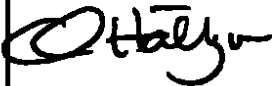
183

VI-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VI-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	15 June 2004 (15 06.2004)	
VII-2-2	Number	SE 04/00360	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
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	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	93	-
IX-3	Claims	26	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	124	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 716/05	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	ITS Report SE 04/00360	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

~~184~~ 184

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	ASTRAKENECA
X-1-2	Name of signatory	Christer Hallgren
X-1-3	Capacity	

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	
------	--	--

70/185

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Pais Suecia

El presente documento oficial

2 ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3 en su calidad de Notario Publico

**4 y lleva el timbre/sello de Notario Publico
en Estocolmo**

Lo cual se certifica

5 en Estocolmo

6 el 24 10 2006

7 por Björn Sandin

Notario Publico

8 No 4073

9 Timbre/Sello

10 Firma



[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Annika BJÖRE, Ulrik GRAN, Gert STRANDLUND

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

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

**NOVEL OXABISPIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF
CARDIAC ARRHYTHMIAS**

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

SE-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

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

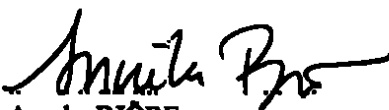
decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de

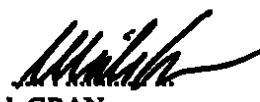
Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

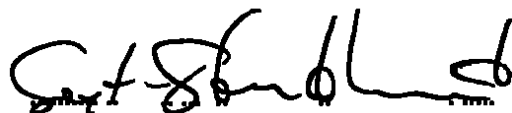
organizada y existente de conformidad con la leyes de

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.


Annika BJÖRE


Ulrik GRAN


Gert STRANDLUND

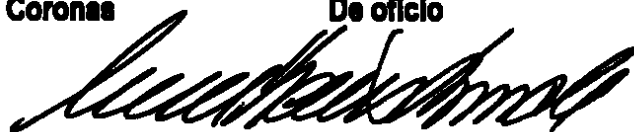
Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Publico en Estocolmo, Suecia, certifica que

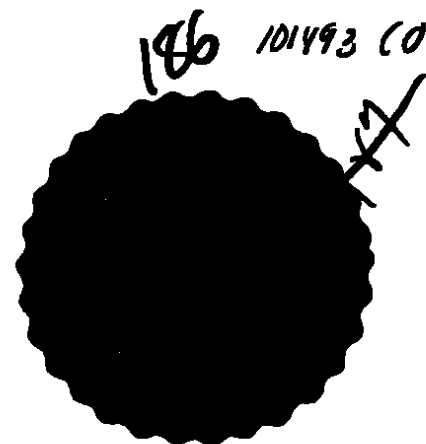
ANNIKA BJÖRE, ULRIKA GRAN y GERT STRANDLUND

han otorgado y firmado el documento que antecede

Derechos 300 - Estocolmo, 2006-10-24

Coronas De oficio





 187

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN LA APOSTILLA DEL
DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN,
OTORGADO POR LOS INVENTORES ANNIKA BJÖRE, ULRIK GRAN,
GERT STRANDLUND, A LA SOCIEDAD ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA
EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO

BJÖRN SANDIN
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

~~188~~ 188

**TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL DOCUMENTO
DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR
LOS INVENTORES ANNIKA BJÖRE, ULRIK GRAN, GERT STRANDLUND,
A LA SOCIEDAD ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA EN S-151 85
SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO**

**ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PUBLICO DE ESTOCOLMO**

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-3odertalje, Sweden

Nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S

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 publico 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

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos pagar impuestos cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16-56 Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy

de

de 200

Firma

Nombre

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

of 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 vegetables 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

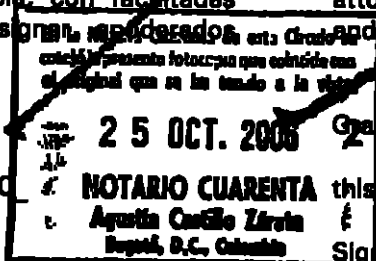
To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests declarations, oppositions cancellations, nullities, appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting,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

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S domiciled in Carrera 7 No 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiera el presente poder es su representante

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

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

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative

Notario Publico (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Publico (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

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

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

197/190

2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/Londres
Certified/Attesté
6 the/le 17 February 2004

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No **G348987**

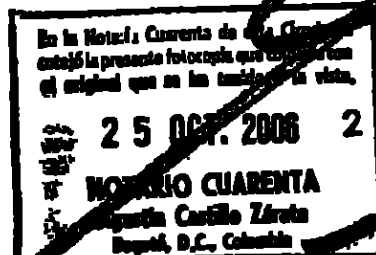
- 9 Stamp
timbre

- 10 Signature J Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country



~~191~~

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P 9, Bogotá D C , Colombia

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

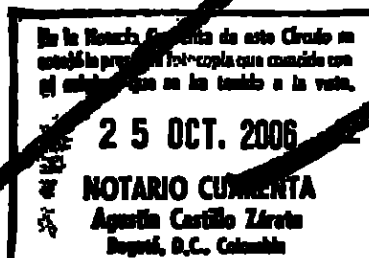
- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- 2 Este documento publico
ha sido firmado por **J B Hodgson**
- 3 actuando en capacidad de **Notario Público**
- 4 lleva el sello de **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

- 5 en Londres
- 6 el 17 de Febrero de 2004
- 7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
- 8 No **G348987**
- 9 Sello
- 10 Firma

J Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país





GAVIRI A

192

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp de Policía	Código	9795	
País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción: País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año: 2004 Mes: 10 Día: 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción
A- 2094375	
Presunción de muerte	
Luzado que profiere la sentencia	
Fecha de la sentencia	
Documento presentado	
Autorización Judicial	Certificado Médico
☐	☒
Nombre y cargo del funcionario	
ANDRÉS DIAZ CAMPOS.-	
R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción	
Año: 2004 Mes: 11 Día: 02	Notaría y firma del funcionario que autoriza
BLANCA REGINO RESTrepo	

PADRES	
ALFONSO CASTRO	ESPACIO PARA NOTAS
MARCEDES DUQUE	

ORIGINAL PARA LA UPEL NA DE MEDELLAN

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 576224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL
CIRCULO DE BOGOTA
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FIOR
SECRETARIO DEL PADO PARA COPIAS
OFICINA 1134 92 1801

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 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 ☐

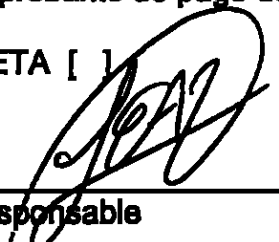
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 11 ENE 2007

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

194

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 197

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No	07 2292
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/000890
	Fecha inicio fase nacional	15/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	2534
	Folios	1

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 Única 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,

22 FEB 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10