00-44222

1/2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-44222

54. **TÍTULO** " NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/16 // 31/015

71. **SOLICITANTE** ASTRA ZENECA AB.

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO UGUETA
T.P. 10.784
CODIGO 231

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 21 JUN. 2000

207038

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 44222

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO
Radicación : 00044222
Fecha (DD/MM/AAAA): 2000-03-14 15:40:53
Folios: 131
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0001 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **ASTRA ZENECA AB** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio:

Departamento o Estado:

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad: Södertälje Teléfono 46 8 55326000

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Christer Alstermark; Kjell Andersson; Annika Björe; Magnus Björsne; Eva-Lotta Lindstedt Alstermark; Göran Nilsson; Magnus Polla; Gert Strandlund y Ylva Örtengren

Identificación:

Dirección: Todos residen en AstraZeneca R & D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia

Ciudad: Mölndal Teléfono 46 8 55326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** [ ] **UNIONISTA** [X]

(33) País: SE (32) Fecha: 16-06-99 (31)No. Solicitud: 9902268-3

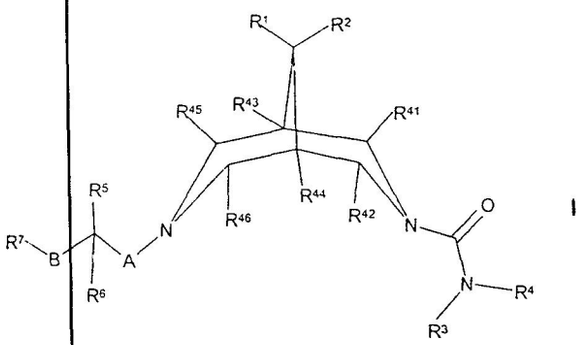
Para Publicar a los [X] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

16 DIC. 2000

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/16 // 31/015

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B tienen los significados establecidos en la sección de especificaciones, compuestos los cuales son útiles en la profilaxis y el tratamiento de arritmias, en particular de arritmias ventriculares y atriales.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 3091[illegible]

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 00244222 00000000 Folios: 131

Fecha (AMD): 2000-06-14 15:40:58

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 0220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 35,291

FECHA : JUNIO 7 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
[illegible]	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	0500011[illegible]	2979[illegible]	30,000.00
[illegible]	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	0500011[illegible]	2979[illegible]	3,010,000.00

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

No.	CONCEPTOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL :	600,000.00

SON: SEISCIENTOS MIL PESOS M/L

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA ANEXADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

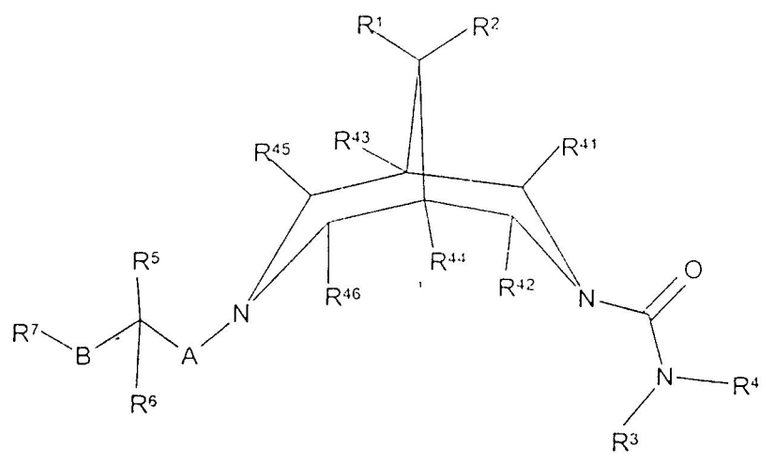
b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B tienen los significados establecidos en la sección de especificaciones, compuestos los cuales son útiles en la profilaxis y el tratamiento de arritmias, en particular de arritmias ventriculares y atriales.

Astra Zeneca AB
Caso: H-2126-CO

NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a novedosos compuestos farmacéuticamente útiles, en particular a compuestos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Antecedentes de la Invención y Estado Anterior de la Técnica

Las arritmias cardíacas pueden definirse como anormalidades en la frecuencia, regularidad, o en el sitio de origen de la pulsación cardíaca, o como trastornos en la conducción de los impulsos que provocan una secuencia anormal de la activación. Las arritmias pueden clasificarse clínicamente con base en el sitio presumido de origen (v.g., arritmias supraventriculares entre las que se incluyen las arritmias atriales y atrioventriculares, y las arritmias ventriculares) y/o según la frecuencia cardíaca (v.g., bradiarritmias (lenta) y taquiarritmias (rápida)).

En el tratamiento de las arritmias cardíacas, el resultado negativo obtenido en los estudios clínicos (véase por ejemplo, el resultado del Estudio sobre Supresión de las Arritmias Cardíacas (Cardiac Arritmia Suppressión Trial (CAST)) reportado en New England Journal of Medicine, 321, 406 (1989)) obtenido con drogas antiarrítmicas "tradicionales", las cuales actúan fundamentalmente disminuyendo la velocidad de la conducción (drogas antiarrítmicas de clase I), ha impulsado el desarrollo de nuevas drogas hacia el hallazgo de compuestos que selectivamente retarden la repolarización cardíaca, y prolonguen de esta manera el intervalo QT. Las drogas antiarrítmicas de Clase III pueden definirse como drogas que prolongan la duración del potencial de

acción transmembrana (lo cual puede ser provocado por un bloqueo de las corrientes de iones K^+ que se dirigen hacia afuera ó por un incremento de las corrientes de iones que se dirigen hacia adentro) como también la refractoriedad, sin que se afecte la conducción cardíaca.

Una de las desventajas críticas de las drogas conocidas hasta ahora, las cuales actúan retardando la repolarización (drogas de clase III ú otras), es el hecho bien conocido de que exhiben una forma singular de pro-arritmia conocida como *torsades de pointes* (torcido de puntos), el cual puede, en ocasiones, tener consecuencias fatales. Desde el punto de vista de la seguridad, la minimización de este fenómeno (del cual se ha demostrado puede presentarse también como resultado de la administración de drogas no cardíacas tales como las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos y antibióticos) es un problema crucial que tiene que resolverse mediante el suministro de drogas antiarrítmicas eficaces.

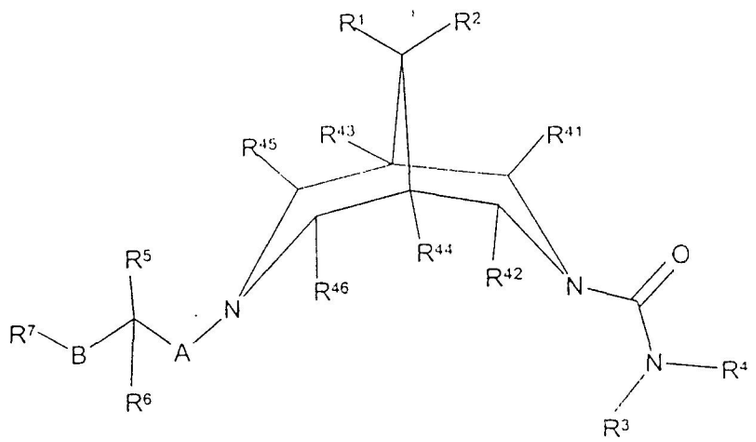
Las drogas antiarrítmicas basadas en las bispidinas (3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonanos), son ya conocidas, *inter alia* las descritas en la solicitud de patente internacional WO 91/07405, las solicitudes de patente europeas EPA 306 871, 308 843 y 655 228 y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 y 5,468,858, así como también las descritas en artículos de revistas científicas entre las que se incluyen *inter alia* J. Med. Chem. **39**, 2559, (1996), Pharmacol. Res., **24**, 149 (1991), Circulation, 90, 2032 (1994) y Anal. Sci. **9**, 429, (1993). Entre los compuestos antiarrítmicos conocidos basados en la bispidina se mencionan los compuestos:
bisaramil (3-metil-7-etil-9α,4'-(Cl-benzoiloxi)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano), tedisamil (3',7'-bis(ciclopropilmetil)espiro-(ciclopentano-1,9')-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), SAZ-VII-22 (3-(4-clorobenzoil)-7-iso-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), SAZ-VII-23 (3-benzoil-7-iso-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), GLG-V-13 (3-[4-(1H-imidazol-1-il)benzoil]-7-isopropil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), KMC-IV-84 (7-[4'-(1*H*-imidazolo-1-il)bencenosulfonil]-3-isopropil-3,7-diazabiciclo-

[3.3.1]nonano dihidroperclorato y la ambasilida (3-(4-aminobenzoil)-7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano).

Hemos descubierto inesperadamente que un grupo novedoso de compuestos basados en la bispidina exhibe actividad electrofisiológica, preferiblemente una actividad electrofisiológica de clase III, y se espera por consiguiente que sean útiles en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

Descripción Detallada de la Invención

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



I

en donde

R^1 y R^2 independientemente representan H, alquil C_{1-4}, OR^{2b} ó $N(R^{2c})R^{2d}$, ó tomados en su conjunto forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$; R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^3 representa H, alquil C_{1-6} ó, en conjunto con R^4, representa alquileno C_{3-6} (grupo alquileno que se encuentra opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos alquil C_{1-3});

R^4 representa H, alquil C_{1-12}, alcoxi C_{1-6} (estos dos últimos grupos se encuentran ambos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4}), $-(CH_2)_q$-aril, $-(CH_2)_q$-oxiaril, $-(CH_2)_q$-Het^1 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos (en la porción molecular $-(CH_2)_q$- y/o en la porción aril/Het^1) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, $N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6}), $-(CH_2)_qN(H)C(O)R^8$, $-(CH_2)_qS(O)_2R^8$, $-(CH_2)_qC(O)R^8$, $-(CH_2)_qC(O)OR^8$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^9)R^8$ ó, en conjunto con R^3, representa alquileno C_{3-6} (grupo alquileno que se encuentra opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos alquil C_{1-3});

q representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R^8 representa H, alquil C_{1-6}, aril (grupo que va opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10-}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6}) ó, en conjunto con R^9, representa alquileno C_{3-7};

R^9 representa H, alquil C_{1-4} ó, en conjunto con R^8, representa alquileno C_{3-7};

Het^1 representa un anillo heterocíclico de cinco a doce miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo hetericíclico que también opcionalmente incluyes uno ó más sustituyentes =O;

R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} ó R^{46} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^5 representa H, halo, alquil C_{1-3}, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$ ó, en conjunto con R^6, representa = O;

R^6 representa H, halo, alquil C_{1-4} ó, en conjunto con R^5, representa = O;

R^{12} representa H, alquil C_{1-6}, $-S(O)_2$-alquil C_{1-4}, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{15})R^{15a}$ ó aril (grupo éste último que va opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});
R^{13} representa H ó alquil C_{1-4};

R^{14} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{15} y R^{15a} independientemente representan H ó alquil C_{1-4}, ó en conjunto representan alquileno C_{3-6}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O;

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{16})(CH_2)_r$ ó $-O(CH_2)_r$- (en estos dos últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_r$- va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)$-$N(R^{17})$-, $-(CH_2)_n(SO)_p$-, $-(CH_2)_nO$- (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_n$- va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6), $-C(O)N(R^{17})$- (grupo éste último en donde, el grupo –(CO)- va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6), $-N(R^{17})C(O)O(CH_2)_n$-, $-N(R^{17})(CH_2)$- (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{17})$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6) ó $-(CH_2)_mC(H)(OH)(CH_2)_n$- (grupo éste último en donde el grupo $-(CH_2)_m$- va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6);

m representa 1, 2 ó 3;

n y r independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

p representa 0, 1 ó 2;

R^{16} y R^{17} independientemente representan H ó alquil C_{1-4};

R^{17} representa C_{1-6} alquil, aril ó Het^2, grupos todos los cuales van ocpionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, Het^3, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, alquil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-N(H)(SO)_2R^{18}$, $-S(O)_2R^{19}$, $-O(SO)_2R^{20}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{21}$, $-C(O)N(H)R^{22}$ y/o aril (grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano);

Het^2 y Het^3 independientemente representan un grupo heterocíclico de cinco a doce miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

R^{18}, R^{19} y R^{20} independientemente representan alquil C_{1-6};

R^{21} y R^{22} independientemente representan H ó alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con ciano); y

R^{10} y R^{11} independientemente representan, en cada ocurrencia individual, H ó alquil C_{1-6};

R^{11a} representa, en cada ocurrencia individual, alquil C_{1-6};

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que:

(a) cuando A y B sean ambos enlaces sencillos y R^7 sea aril opcionalmente sustituido, entonces R^5 y R^6 no representan ambos H;

(b) cuando A representa un enlace sencillo, entonces R^5 y R^6 en conjunto no representan = O; y

(c) cuando R^5 representa $-OR^{12}$ ó $-N(R^{13})R^{12}$, entonces:

(i) A no representa $N(R^{16})(CH_2)_r$ ni $-O(CH_2)_r-$; y/o

(ii) n no es 0 cuando B representa $-(CH_2)_n-N(R^{17})-$, $-(CH_2)_n(SO)_p-$ ó $-(CH_2)_nO-$.

compuestos de los cuales se referirá de aquí en adelante "como compuestos de la invención".

Entre los grupos aril que pueden mencionarse se incluyen los grupos aril C_{6-10}, tales como fenil, naftil y similares. Entre los grupos oxiaril que pueden mencionarse se incluyen los grupos oxiaril C_{6-10}, tales como oxifenil (fenoxi), oxinaftil (naftoxi) y similares. Cuando van sustituidos, los grupos aril y ariloxi van preferiblemente sustituidos con uno a tres sustituyentes.

Los grupos Het^1, Het^2 y Het^3 que pueden mencionarse se incluyen aquellos que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo conformado por oxígeno nitrógeno y/o azufre) y en los cuales el número total de átomos en el sistema anular se encuantra entre cinco y doce. Los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3, Het^4) pueden ser en cuanto a su carácter completa o parcialmente aromáticos y pueden ser bicíclicos. Entre los grupos heterocíclico que pueden mencionarse se incluyen morfolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, cinnolinil, quinazolinil, ftalazinil, purinil, bencimidazolil, piriminidinil, piperazinil, pirazinil, piperidinil, piridinil, triazolil, imidazolil, quinolinil, isoquinolinil, dioxanil, benzodioxanil, benzodioxolil, benzodioxepanil, benzomorfolinil, indolil, pirazolil, pirrolil, benzotiofenil, tiofenil, cromanil, tiocromanil, benzofuranil piranil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, furanil y similares. Entre los ejemplos específicos de Het^1 que pueden mencionarse se incluyen tetrahidropiranil, isoxazolil, benzodioxolil, benzodioxepanil y tiofenil. Entre los ejemplos específicos de Het^2 que pueden mencionarse se incluyen quinolinil. isoquinolinil, benzomorfolinil, benzodioxanil,

piperazinil, indolil y pirazolil. Entre los ejemplos específicos de Het^3 que pueden mencionarse se incluyen imidazolil. Los grupos sustituyentes en el Het (Het^1, Het^2 y Het^3) pueden, cuando sea apropiado, localizarse en cualquier átomo del sistema anular incluyendo un heteroátomo. El punto de ligamiento de los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3) puede serlo cualquier átomo en el sistema anular incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3) pueden también encontrarse en la forma de N- ó S- oxidada.

Entre los derivados farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales y los solvatos. Entre las sales que pueden mencionarse se incluyen las sales formadas por adición de ácidos. Entre los derivados farmacéuticamente aceptables también se incluyen, las sales formadas en los nitrógenos de la bispidina, las sales tipo amonio cuaternario de grupos alquil C_{1-4} y los N-óxidos, con la condición de que cuando un N-óxido este presente:

(a) ningún grupo Het (Het^1, Het^2, Het^3) contenga un átomo de S no oxidado; y/o

(b) p no represente 0 cuando B representa $-(CH_2)_n(SO)_p-$.

Entre los grupos aril que pueden mencionarse se incluyen los grupos aril C_{6-10}, tales como fenil, naftil y similares. Entre los grupos oxiaril que pueden mencionarse se incluyen los grupos oxiaril C_{6-10}, tales como oxifenil (fenoxi), oxinaftil (naftoxi) y similares. Cuando van sustituidos, los grupos aril y ariloxi van preferiblemente sustituidos con uno a tres sustituyentes.

Los grupos Het^1, Het^2 y Het^3 que pueden mencionarse se incluyen aquellos que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo conformado por oxígeno nitrógeno y/o azufre) y en los cuales el número total de átomos en el sistema anular se encuantra entre cinco y doce. Los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3) pueden ser en cuanto a su carácter completa o parcialmente aromáticos y pueden ser bicíclicos. Entre los

grupos heterocíclico que pueden mencionarse se incluyen morfolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, cinnolinil, quinazolinil, ftalazinil, purinil, benzimidazolil, pirimindinil, piperazinil, pirazinil, piperidinil, piridinil, triazolil, irmidazolil, quinolinil, isoquinolinil, dioxanil, benzodioxanil, benzodioxolil, benzodioxepanil, benzomorfolinil, indolil, pirazolil, pirrolil, benzotiofenil, tiofenil, cromanil, tiocromanil, benzofuranil piranil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, furanil y similares. Entre los ejemplos específicos de Het^1 que pueden mencionarse se incluyen tetrahidropiranil, isoxazolil, benzodioxolil, benzodioxepanil y tiofenil. Entre los ejemplos específicos de Het^2 que pueden mencionarse se incluyen quinolinil. isoquinolinil, benzomorfolinil, benzodioxanil, piperazinil, indolil y pirazolil. Entre los ejemplos específicos de Het^3 que pueden mencionarse se incluyen imidazolil. Los grupos sustituyentes en el Het (Het^1, Het^2 y Het^3) pueden, cuando sea apropiado, localizarse en cualquier átomo del sistema anular incluyendo un heteroátomo. El punto de ligamiento de los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3) puede serlo cualquier átomo en el sistema anular incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3) pueden también encontrarse en la forma de N- ó 5- oxidada.

Entre los derivados farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales y los solvatos. Entre las sales que pueden mencionarse se incluyen las sales formadas por adición de ácidos. Entre los derivados farmacéuticamente aceptables también se incluyen, en los nitrógenos de la bispidina, las sales tipo amonio cuaternario de grupos alquil C_{1-4} y los N-óxidos, con la condición de que cuando un N-óxido este presente:

(a) ningún grupo Het (Het^1, Het^2, Het^3) contenga un átomo de S no oxidado; y/o

(b) p no represente 0 cuando B representa $-(CH_2)_n(SO)_p-$.

Los compuestos de la presente invención pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y mezclas de éstas quedan incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden también contiene uno ó más átomos de carbono asimétricos y pueden por consiguiente exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, v.g., cromatografía ó cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando convencional, v.g., técnicas de cristalización fraccionada ó HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse por reacción de los apropiados materiales de partida ópticamente activos bajo condiciones que no causaran racemización ni epimerización, ó por derivatización (formación de derivados) por ejemplo con un ácido homoquiral a lo cual sigue la separación de los ésteres diastereoméricos a través de medios convencionales (v.g., HPLC, cromatografía sobre sílica). Todos los estereoisómeros quedan incluidos dentro del alcance de la invención.

Los grupos alquil que R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2d}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{11a}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{41} R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} pueden representar, ó que pueda R^{12} incluir, y con los cuales R^3, R^4, R^7, R^8 y R^{12} pueden ir sustituidos; y los grupos alcoxi que R^4 pueda representar, y con los cuales R^4, R^7, R^8 y R^{12} pueda ir sustituidos pueden ser lineales ó, cuando exista un número suficiente (v.g., tres) de átomo de carbono, ramificados y/o cíclicos. Por otra parte, cuando exista un suficiente número (v.g., cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquil y alcoxi pueden también formar parte del cíclico/acíclico. Tales grupos alquil y alcoxi pueden también ser saturados ó, cuando exista un número suficiente (i.e. dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por oxígeno.

Los grupos alquileno que R^3 y R^4, R^8 y R^9, R^{15} y R^{15a}, A, y B, puedan representar; y las cadenas $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_r-$ que A, B y R^4 (según sea apropiado) puedan incluir, pueden ser lineales ó, cuando exista un suficiente número (i.e. dos) de átomos de carbono,

ramificados. Tales grupos alquileno y cadenas que contengan $-(CH_2)-$ pueden también ser saturados ó, cuando exista un suficiente número (v.g., dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por oxígeno.

Entre los grupos Halo que R^5 pueda representar, y con los cuales R^4, R^7, R^8 y R^{12} pueden ir sustituidos, se incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo.

A fin de evitar cualquier duda, cada grupo R^{10}, R^{11}, y R^{11a}, identificado en el presente documento es independiente de los demás grupos R^{10}, R^{11}, y R^{12}, respectivamente. Por ejemplo, cuando R^4 y R^7 representan ambos aril sustituido con $-C(O)R^{10}$, los dos sustituyentes $-C(O)R^{10}$ individuales son independientes el uno del otro, y no son necesariamente idénticos (si bien tal posibilidad no se excluye).

Las abreviaturas se listan al final de las presentes especificaciones.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I tales como los previamente definidos, pero bajo condiciones adicionales de modo que:

(a) cuando A represente $-N(R^{16})(CH_2)_r-$ $-O(CH_2)_r-$, entonces r no representa 0 ni 1; y

(b) cuando R^5 represente -OH ó $-N(R^{13})R^{12}$, entonces B no representa $-N(R^{17})C(O)O(CH_2)_n-$ ó $-N(R^{17})(CH_2)_n-$.

Entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen aquellos en los cuales:

R^1 representa H;

R^2 representa H;

R^3 representa H:

alquil C_{1-2}; ó,

en conjunto con R^4 representa alquileno C_{4-5}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o opcionalmente sustituido con uno ó más grupos metil;

R^4 representa H;

alquil C_{1-8} lineal o ramificado y/o saturado ó insaturado y/o cíclico, acíclico y/o parte cíclico/acíclico (grupo alquil que va opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano ó halo y/o interrumpido por un átomo de O);

alcoxi C_{1-6};

$-(CH_2)_q(SO)_2R^8$, $-(CH_2)_qC(O)OR^8$, $-(CH_2)_qN(H)C(O)R^8$, $-(CH_2)_qC(O)R^8$, (en estos cuatro últimos grupos, q representa 0, 1, ó 2 y R^8, representa alquil C_{1-4} lineal ó ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclic/acíclico, ó fenil (grupo fenil que va sustituido con uno o más grupos ciano y/o C_{1-3} alquil));

$-(CH_2)_qC(O)N(R^9)R^8$ (grupo éste último en donde q representa 0, 1 ó 2, y R^8 y R^9 independientemente representan H, alquil C_{1-4} lineal o ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico, ó en conjunto representan alquileno C_{4-6});

$-(CH_2)_q$-fenil, $-(CH_2)_q$-oxifenil ó $-(CH_2)_q$Het' (en estos tres últimos grupos, q representa 0, 1, 2 ó 3, la parte $-(CH_2)_q-$ va opcionalmente sustituida con un grupo ciano, y la parte fenil, ó Het^1, va opcionalmente sustituida con uno ó más sustituyentes seleccionados entre ciano, nitro, alquil C_{1-4} lineal o ramificado, lineal o ramificado, alcoxi C_{1-4} y $N(H)(SO)_2R^{11a}$); ó

en conjunto con R^3, representa alquileno C_{4-5}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o opcionalmente sustituido con uno o más grupos metil;

R^5 representa

H;

fluor,

OR^{12} (en el cual R^{12} representa H, fenil (opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxi) ó $C(O)N(H)R^{15a}$ (en donde R^{15a} representa C_{1-4} lineal o ramificado alquil));

$-N(R^{13})(R^{12})$ (en el cual R^{12} representa H, alquil C_{1-2}, $-(SO)_2$-alquil C_{1-2}, $-C(O)R^{14}$ (en el cual R^{14} representa alquil C_{1-2}), $-C(O)OR^{14}$ (en el cual R^{14} representa alquil C_{1-5} lineal o ramificado) ó $-C(O)N(R^{15})(R^{15a})$ (en el cual R^{15} y R^{15a} independientemente representan H ó alquil C_{1-3} lineal ó ramificado ó tomados en conjunto representan alquileno C_{4-5}, grupo alquileno que va opcionalmente interrumpido por un átomo de O) y R^{13} representa H ó alquil C_{1-2}); ó,

junto con R^6, representa = O (especialmente en el caso en donde R^7 representa alquil ó Het^2);

R^6 representa H ó alquil C_{1-2} ó junto con R^5 representa = O (especialmente en el caso en donde R^7 representa alquil ó Het^2);

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4} lineal o ramificado (grupo que va opcionalmente interrumpido por O), $-N(H)(CH_2)_r-$ ó $-O(CH_2)_r-$ (en estos dos últimos grupos r es 1 ó 2);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_n(SO)_2-$, $-(CH_2)_nN(H)-$ ó $-N(H)(CH_2)_n-$ (en estos últimos cuatro casos n is 0, 1, 2 ó 3);

R^7 representa

alquil C_{1-6} lineal o ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico (opcionalmente sustituido y/o terminado con OH);

Het^2 (opcionalmente sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre ciano, alquil C_{1-3}, fenil (grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano), = O, $C(O)R^{10}$ (en el cual R^{10} es C_{1-3} alquil lineal o ramificado) ó $(SO)_2R^{19}$ (en el cual R^{19} es alquil C_{1-2})); ó

fenil (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, nitro, alquil C_{1-3} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado, fluoro, cloro, $C(O)N(H)R^{22}$ (en el cual R^{22} representa alquil C_{1-4} lineal o ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico, grupo alquil que va opcionalmente terminado con ciano), $N(H)(SO)_2R^{18}$ (en el cual R^{18} representa alquil C_{1-2}) ó Het^3);

R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} representan todos H.

Entre los compuestos más preferidos de la presente invención se incluyen aquellos en los cuales:

R^3 representa H;

R^5 representa H, OH ó $-N(H)C(O)N(R^{15})(R^{15a})$;

R^6 representa H;

A representa $-CH_2-$ ó $-(CH_2)_2-$;

B representa un enlace sencillo, $-CH_2N(H)-$ ó $-CH_2O-$ (en donde, para evitar la duda, la parte $-CH_2-$ va ligada al átomo de carbono que porta R^5 y R^6);

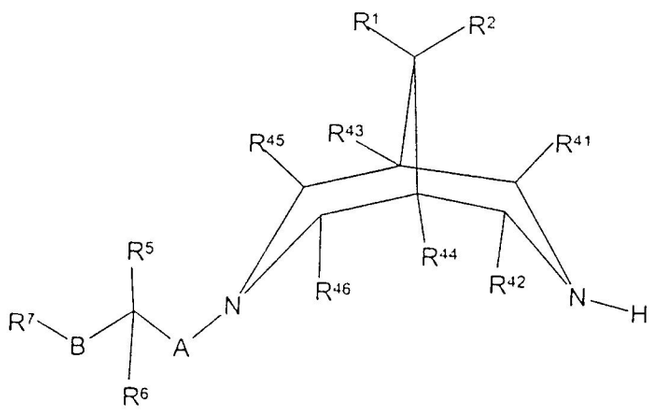
R^7 representa fenil (sustituido con un grupo ciano (preferiblemente en la posición 4 relativa a B) y con uno ó más sustituyentes $C(O)N(H)R^{22}$ opcionales).

Entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen los compuestos de los Ejemplos que se revelarán más adelante.

Preparación

En concordancia con la presente invención, también se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, proceso que comprende:

(a) para el caso de compuestos de fórmula I en los cuales R^3 es H, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

en donde R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,

$$R^4\text{-}N=C=O \qquad \text{III}$$

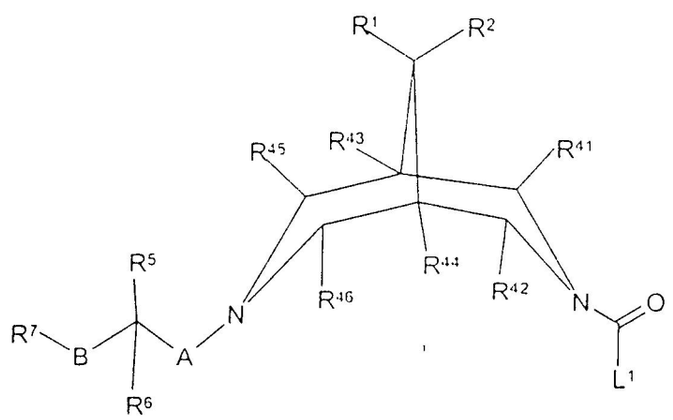
en donde R^4 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano), ó *via* síntesis en fase sólida bajo condiciones conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria;

(b) reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un derivado del ácido carbónico de fórmula IV,

$(R^3)(R^4)NC(O)\text{-}L^1$ IV

en donde L^1 representa un grupo desprendible tal como halo, imidazol ó $R^{23}O$- (en donde R^{23} representa, por ejemplo, alquil $C_{1\text{-}10}$, aril ó alquilaril $C_{1\text{-}3}$, grupos que van opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halo ó nitro) y R^3 y R^4 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g., trietilamina ó carbonato de potasio) y un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano, THF, acetonitrilo, tolueno, ó mezclas de éstos);

(c) reacción de un compuesto de fórmula V,



V

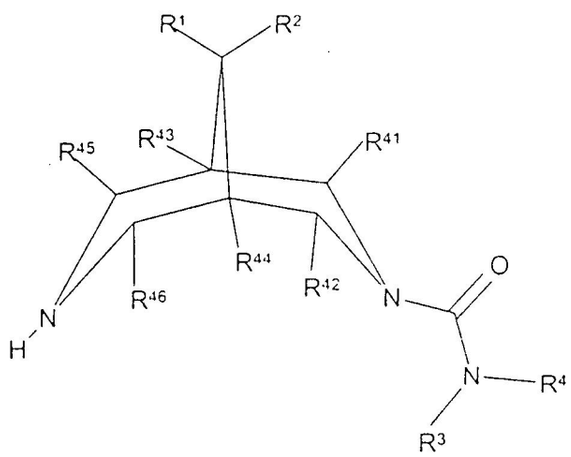
en donde R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A, B y L^1 corresponden a lo previamente definido con un compuesto de fórmula VA,

$(R^3)(R^4)NH$ VA

en donde R^3 y R^4 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g., trietilamina ó carbonato de potasio) y un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano, THF, acetonitrilo, tolueno, ó mezclas de éstos), ó vía síntesis en fase sólida

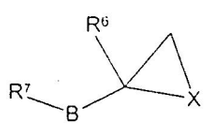
bajo condiciones conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria;

(d) para el caso de compuestos de fórmula I en los cuales A representa CH_2 y R^5 representa -OH ó -N(H)R^{12}, en donde R^{12} corresponde a lo previamente definido, reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

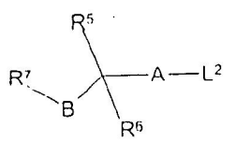
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde X representa O ó N(R^{12}) y R^6, R^7, R^{12} y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., 60°C – y la temperatura de reflujo) en presencia de un solvente apropiado (v.g., un alcohol alquílico de cadena corta (v.g., IPA), acetonitrilo, ó una mezcla de un alcohol alquílico de cadena corta y agua);

(e) reacción de un compuesto de fórmula VI, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula VIII,

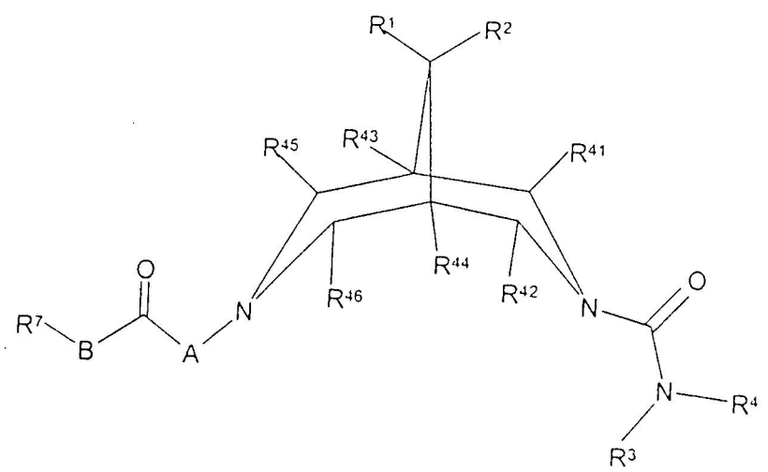


VIII

en donde L^2 representa un grupo desprendible (v.g., mesilato, tosilato ó

halo) y R^5, R^6, R^7, A y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a elevadas temperaturas (v.g., entre 35°C y la temperatura de reflujo) en presencia de una base apropiada (v.g., trietilamina ó K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo ó DMSO);

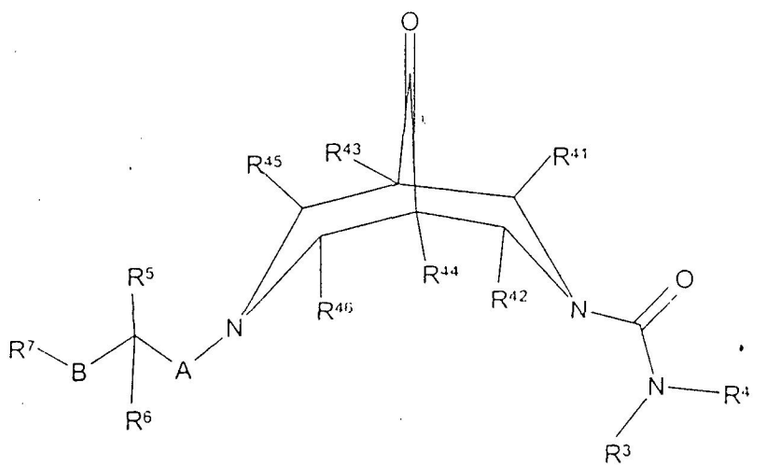
(f) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa H ó OH y R^6 representa H, reducción de un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido, en presencia de un agente reductor apropiado y bajo condiciones apropiadas de reacción; por ejemplo, para la formación de compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa OH, la reducción pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción moderadas en presencia de v.g., borohidruro de sodio y un solvente orgánico apropiado (v.g., THF); y para la formación de compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa H, la reducción pueden llevarse a cabo mediante la activación del relevante grupo C=O usando un agente apropiado (tal como tosilhidrazina) en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., borohidruro de sodio ó cianoborohidruro de sodio) y un solvente orgánico apropiado (v.g., un alcohol alquílico de cadena corta (v.g., $C_{1\sim6}$);

(g) para compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 representan ambos H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula X,

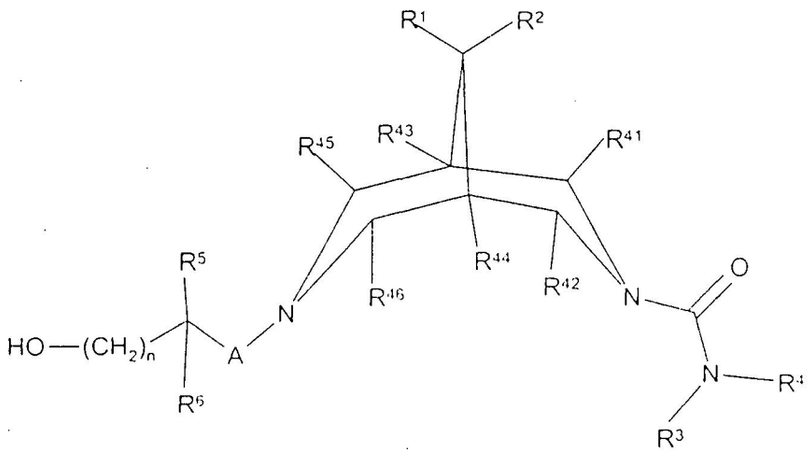


X

en donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido y en el cual el grupo que sirve de cabeza de puente C=O puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio) y un solvente orgánico apropiado (v.g., un alcohol alquílico de cadena corta), ó bajo las condiciones estándares de Wolff-Kischner conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria; cuando el grupo C=O se activa, el paso de activación puede llevarse a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., un alcohol alquílico de cadena corta tal como metanol, etanol ó IPA), después de lo cual el agente reductor puede agregarse a la mezcla de reacción y efectuarse la reducción a una temperatura entre 60°C y la temperatura de reflujo, ventajosamente en presencia de un apropiado ácido orgánico (v.g., ácido acético);

(h) para los compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 en conjunto representan $-(CH_2)_2O-$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula X, previamente ya definida, con etano-1,2-diol bajo condiciones apropiadas de reacción, por ejemplo sometiendo a reflujo en presencia de *p*TSA y un solvente orgánico apropiado (v.g., tolueno);

(i) para compuestos de fórmula I en los cuales B representa $-(CH_2)_nO-$, reacción de un compuesto de fórmula XI,



XI

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y n corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XIA,

R^7OH XIA

en la cual R^7 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo bajo las condiciones del tipo de la reacción de Mitsunobu v.g., a una temperatura entre la temperatura ambienta (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo en presencia de una fosfina terciaria (v.g., tributilfosfina ó trifenilfosfina), un derivado azodicarboxilato (v.g., dietilazodicarboxilato ó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano ó tolueno);

(j) para compuestos de fórmula I que correspondan a derivados N-óxido formados en un nitrógeno de la bispidina, oxidación del nitrógeno correspondiente de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I, en presencia de un agente oxidante apropiado (v.g., mCPBA), por ejemplo a O°C en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DCM);

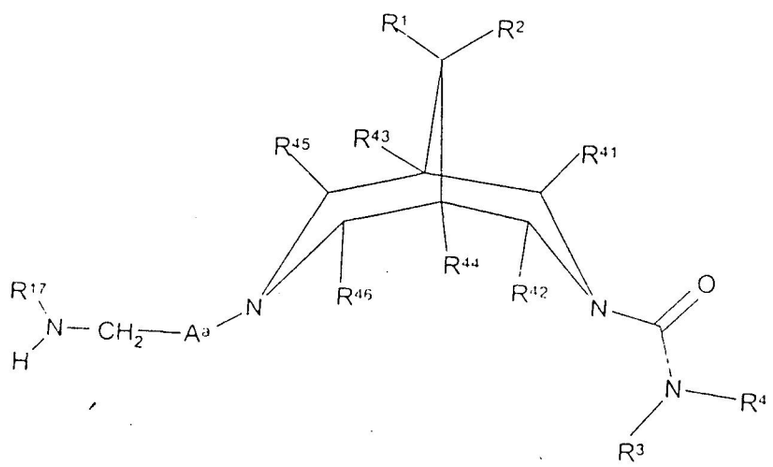
(k) para compuestos de fórmula I en los cuales los derivados del tipo de sales de amonio cuaternario de grupos alquil C_{1-4}, en los cuales el grupo alquil va ligado al nitrógeno de la bispidina, reacción, en el

nitrógeno de la bispidina, de un correspondiente compuesto de fórmula I, con un compuesto de fórmula XII,

$$R^bL^3 \qquad XII$$

en donde R^b representa alquil C_{1-4} y L^3 es un grupo desprendible tal como halo, alcanosulfonato ó arilsulfonate, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DMF), a lo cual sigue la purificación (usando e.g. HPLC) en presencia de un suministrador apropiado de contraiones (v.g., NH_4OAc);

(l), para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 y R^6 representan H, A representa alquileno C_{1-6} y B representa $-N(R^{17})(CH_2)_n-$, reacción de un compuesto de fórmula XIII,



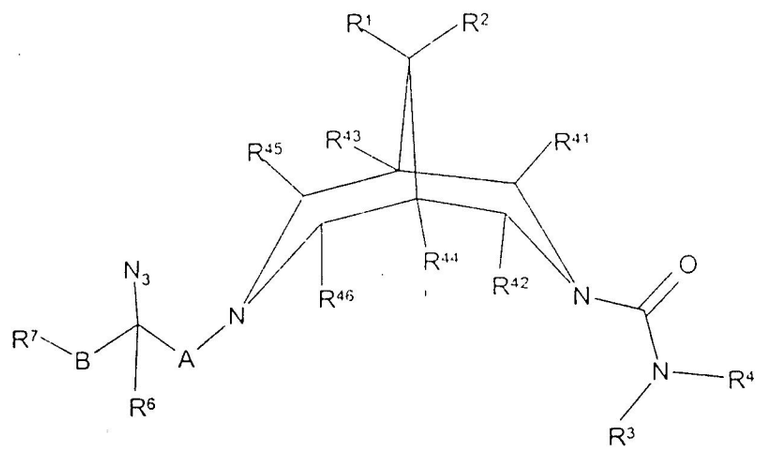
XIII

en donde A^a representa alquileno C_{1-6} y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46} y R^{17} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de formula XIV,

$$R^7\text{-}(CH_2)_n\text{-}L^2 \qquad XIV$$

en donde R^7, n y L^2 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a 40°C en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo);

(m) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-NH_2$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XV.



XV

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo por hidrogenación a una apropiada presión en presencia de un catalizador apropiado (v.g., paladio sobre carbón) y un solvente apropiado (v.g., una mezcla agua-etanol);

(n) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-N(R^{13})C(O)NH(R^{15})$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en donde R^5 representa $-N(R^{13})H$, con un compuesto de fórmula XVI,

$$R^{15} = N = O \qquad \text{XVI}$$

en donde R^{15} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (v.g., 25°C) en presencia de un solvente apropiado (v.g., benceno);

(o) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^5 representa $-N(R^{13})H$, con un compuesto de fórmula XVII,

$R^{14}C(O)R^{x}$ XVII

en donde R^{x} representa un grupo desprendible apropiado, tal como alcoxi C_{1-4}, halo e.g. Cl, Br) ó *p*-nitrofenil y R^{14} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de un solvente apropiado (v.g., diclorometano ó acetonitrilo) y opcionalmente en presencia de una base apropiada (v.g., trietilamina ó carbonato de potasio);

(p) para compuestos de fórmula I en los cuales R^{5} representa $-N(H)R^{12}$, en donde R^{12} corresponde a lo previamente definido con la condición de que no represente H, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I, en el cual R^{5} representa $-NH_2$ con un compuesto de fórmula XVIII,

$R^{12a}L^{1}$ XVIII

en donde R^{12a} representa R^{12} tal como lo previamente definido excepto que no represente H y L^{1} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria;

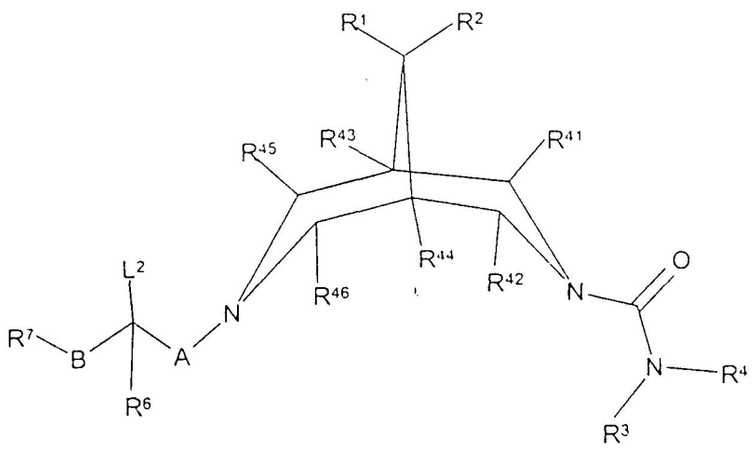
(q) para compuestos de fórmula I en los cuales R^{5} representa $-OR^{12}$ en donde R^{12} representa alquil C_{1-6} ó aril opcionalmente sustituido, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^{5} representa -OH con un compuesto de fórmula XIX,

$R^{12a}OH$ XIX

en donde R^{12a} representa alquil C_{1-6} ó aril opcionalmente sustituido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo, bajo condiciones del tipo de Mitsunobu (v.g., en presencia de e.g. trifenilfosfina, un derivado azodicarboxilato (v.g., 1,'1'-

(azodicarbonil)dipiperidina) y un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano));

(r) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-OR^{12}$, en donde R^{12} representa alquil C_{1-6} ó aril opcionalmente substituido, reacción de un compuesto de fórmula XX,



XX

en donde L^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido con un compuesto de fórmula XIX, previamente ya definida, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo, bajo Condiciones del tipo de Williamson (i.e. en presencia de una base apropiada (v.g., KOH ó NaH) y un solvente orgánico apropiado (v.g., dimetilsulfóxido ó DMF));

(s) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa OR^{12} y R^{12} representa $C(O)R^{14}$ en donde R^{14} corresponde a lo previamente definido, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I, previamente ya definida, en donde R^5 representa OH, con un compuesto de fórmula XXI,

$$R^{14}CO_2H \qquad \text{XXI}$$

en donde R^{14} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (e.g. 25°C) en presencia de un agente de

acoplamiento apropiado (v.g., 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), un catalizador apropiado (v.g., 4-dimetilaminopiridina) y un solvente orgánico inerte respecto de la reacción (v.g., THF);

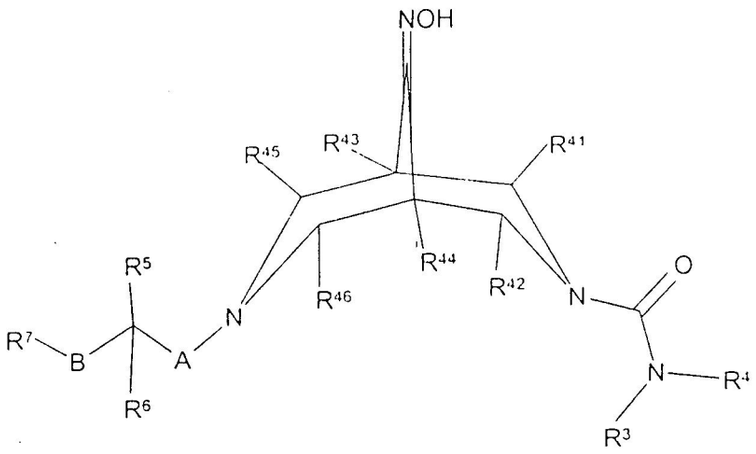
(t) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa halo, substitución de un correspondiente compuesto de fórmula I en donde R^5 representa -OH, usando un agente halogenante apropiado (v.g., para el caso de compuestos en los cuales R^5 representa flúor, reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre);

(u) para compuestos de fórmula I en los cuales R^3 y/o R^4, según sea apropiado, representan grupos alquil (v.g., alquil C_{1-6} ó C_{1-12}, según sea apropiado), alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I, en dondel R^3 y/o R^4 (según sea apropiado) representan H bajo condiciones bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

(v) conversión de un grupo R^4 en otro (v.g., conversión de $-(CH_2)_qC(O)OR^8$ a $-(CH_2)_qC(O)N(R^9)R^8$, en donde R^8, R^9 y q corresponden a lo previamente definido) usando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria, ó

(w) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^1 y R^2 representa H, y el otro representa -OH, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula X, previamente ya definida, en presencia de un agente reductor moderado, e.g. borohidruro de sodio, y un solvente orgánico apropiado (v.g., un alcohol de cadena corta tal como metanol ó etanol);

(x) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 representa $-NH_2$ y el otro representa H, reducción de un compuesto de fórmula XXIA,



XXIA

en donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido, en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., $LiAlH_4$), por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria;

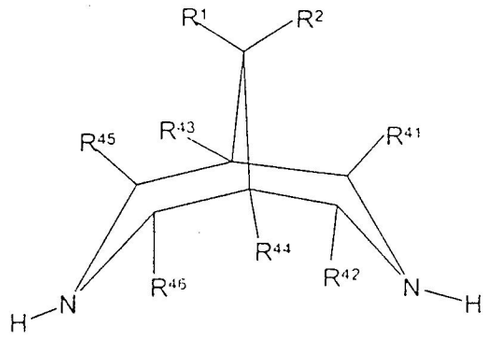
(y) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^1 y R^2 ó ambos representan $-N(R^{2c})R^{2d}$ en donde uno entre R^{2c} y R^{2d} ó ambos representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^1 y/o R^2 representan $N(R^{2c})R^{2d}$ (según sea apropiado) en donde R^{2c} y/o R^{2d} (según sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula XXIB,

$$R^{2e}L^1 \qquad \text{XXIB}$$

en donde R^{2e} representa alquil C_{1-6} y L^1 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria; ó

(z) conversión de un sustituyente en R^7 en otro usando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

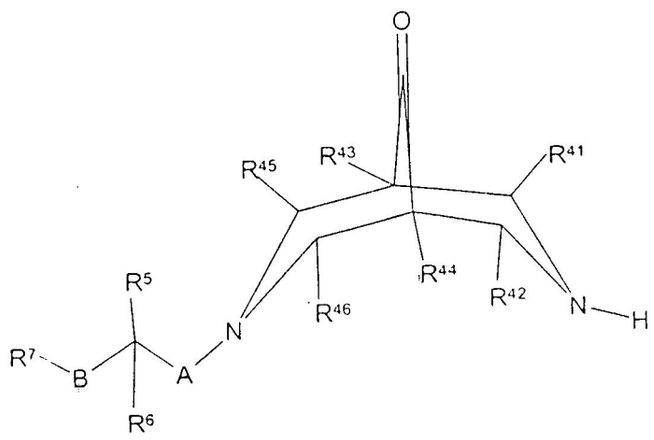
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXII,



XXII

en donde R^1, R^2, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula VIII, previamente ya definida, siguiendo por ejemplo los procedimientos antes descritos para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso del paso (e)), ó, en el caso de compuestos de fórmula II en donde A representa CH_2 y R^5 representa OH ó $N(H)R^{12}$, reacción con un compuesto de fórmula VII, previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso del paso (d)).

Aquellos compuestos de fórmula II en los cuales R^1 y R^2 son ambos H, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXIII,



XXIII

en donde R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponde a lo previamente definido, y en los cuales el grupo C=O puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, siguiendo por

ejemplo los procedimientos antes descritos para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso paso (g)).

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VA, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXIV,

$$L^1\text{-}C(O)\text{-}L^1 \qquad \text{XXIV}$$

en donde L^1 corresponden a lo previamente definido, y en donde los dos grupos L^1 pueden ser idénticos ó diferentes, por ejemplo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g., trietilamina ó carbonato de potasio) y un solvente orgánico apropiado e.g., tolueno ó diclorometano).

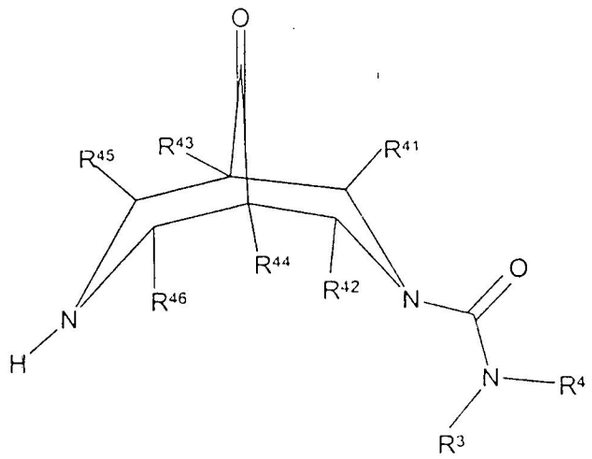
Los compuestos de fórmula V pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXIV, previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula IV.

Pueden prepararse compuestos de fórmula VI por reacción de un compuesto de fórmula XXII, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula III, previamente ya definida, siguiendo por ejemplo los procedimientos antes descritos para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso del paso (a)), ó con un compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso del paso (b)).

Los compuestos de fórmula VI pueden alternativamente prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXII, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXIV, previamente ya definida, siguiendo por ejemplo los procedimientos antes descritos para la síntesis de compuestos de fórmula IV, a lo cual sigue la reacción del intermediario resultante

con un compuesto de fórmula VA, previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (proceso de paso (c)).

Pueden prepararse alternativamente compuestos de fórmula VI en los cuales R^1 y R^2 representan H por reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XXV,



XXV

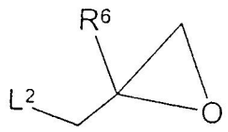
en donde R^3, R^4, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} corresponden a lo previamente definido, y en los cuales el grupo C=O puede activarse usando un agente apropiado, tales como tosyhidrazina, por ejemplo como se describió antes para la preparación de compuestos de fórmula I (proceso del paso (g)).

Los compuestos de fórmula VI en los cuales uno ó más entre R^{41}, R^{42}, R^{45} y/o R^{46} representan alquil C_{1-3} pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VI en donde R^{41}, R^{42}, R^{45} y/o R^{46} (según sea apropiado) representan H, con un agente alquilante apropiado (v.g., dimetil sulfato), por ejemplo en presencia de una base fuerte apropiada (v.g., *s*-BuLi), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y un solvente de inerte para la reacción (v.g., THF).

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse siguiendo técnicas las cuales son conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, compuestos de fórmula VII en donde:

(1) B representa $-CH_2O-$ y X representa O pueden prepararse por

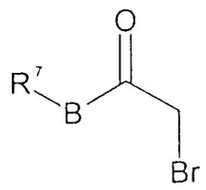
reacción de un compuesto de fórmula XIA previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

en donde R^6 y L^2 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., entre 60°C y la temperatura de reflujo) en presencia de una base apropiada (v.g., K_2CO_3 ó NaOH) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo ó tolueno/agua), o como se describa de otra forma en el estado anterior de la técnica;

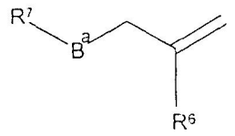
(2) R^6 representa H y X representa O, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

en donde R^7 y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre -15°C y temperatura ambiente en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., $NaBH_4$) y un solvente orgánico apropiado (v.g., THF), a lo cual sigue una reacción de desplazamiento interno en el intermediario resultante, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de una base apropiada (v.g., K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo);

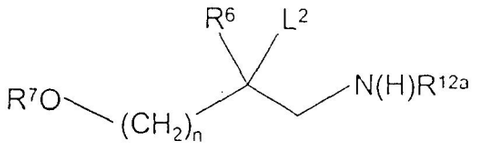
(3) B representa alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-(SO)_2-$ ó $-(CH_2)_nO-$ (en estos tres últimos grupos n representa 1, 2, 3 ó 4) ó $-CH_2)_mC(H)(OH)(CH_2)_n-$ y X representa O, pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula XXVIII,



XXVIII

en la cual B^a representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-3}; $-(CH_2)_{n-1}N(R^{17})-$, $-(CH_2)_{n-1}S(O)_2-$ ó $-(CH_2)_{n-1}O-$ (en estos tres últimos grupos n representa 1, 2, 3 ó 4) ó $-(CH_2)_{m-1}C(H)(OH)(CH_2)_n-$ (grupo éste último en donde n corresponde a lo previamente definido), y en todos los casos R^{17} y m corresponden a lo previamente definido, en presencia de un agente oxidante apropiado (v.g., *m*CPBA), por ejemplo sometiendo a reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DCM); ó

(4) B representa $-(CH_2)_nO-$ y X representa $N(R^{12})$ y R^{12} representa $-(SO)_2$-alquil C_{1-4} ó $-C(O)OR^{14}$, pueden prepararse por ciclización de un compuesto de fórmula XXVIIIA,



XXVIIIA

en donde R^{12a} representa $-S(O)_2$-alquil C_{1-4} ó $-C(O)OR^{14}$ y n, R^6, R^7, R^{14} y L^2 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g., hidróxido de sodio), un solvente apropiado (v.g., diclorometano, agua, ó una mezcla de éstos) y, si es necesario un catalizador de transferencia de fase (tales como sulfato ácido de tetrabutilamonio).

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse por técnicas convencionales. Por ejemplo los compuestos de fórmula VIII en los cuales:

en donde R^y representa alquil C_{1-4} ó aril (estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-4} ó halo) y R^6, R^7 y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (v.g., 25°C) y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g., K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo), a lo cual sigue la conversión del grupo éster en un grupo L^2 (en donde L^2 corresponde a lo previamente definido), bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmulas VII y VIII en los cuales B representan $-(CH_2)_nS(O)-$ ó $-(CH_2)_n-S(O)_2-$ pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuestos de formulas VII y VIII en donde B representa $-(CH_2)_nS-$, en donde n corresponde a lo previamente definido, en presencia de una cantidad apropiada de un agente oxidante apropiado (v.g., *m*CPBA) y un solvente orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmulas IX y XI pueden prepararse de manera similar a como se hace para los compuestos de fórmula I (véase por ejemplo, procesos de los pasos (a), (b), (c) ó (d)).

Alternativamente, aquellos compuestos de fórmula IX en los cuales A representa alquileno C_2 pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VI, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXXII,

$$R^7\text{-B-C(O)-CH=CH-} \qquad \text{XXXII}$$

en donde B y R^7 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., etanol).

Los compuestos de fórmula XIII pueden prepararse por remoción de una

unidad benciloxicarbonil opcionalmente sustituida, a partir de (v.g., por desprotección) un correspondiente compuesto de fórmula I en donde R^7 representa fenil opcionalmente sustituido, R^5 y R^7 son ambos H, B representa $-N(R^{17})C(O)O(CH_2)-$, A representa A^a y A^a corresponde a lo previamente definido, bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Pueden prepararse compuestos de fórmula XV por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I, previamente ya definida, en donde R^5 representa -OH, con un compuesto de fórmula XXXIII

$$R^yS(O)_2Cl \qquad \text{XXXIII}$$

en donde R^y corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre -10 y 25°C en presencia de un solvente apropiado (v.g., diclorometano), a lo cual sigue la reacción con una fuente apropiada de iones azida (v.g., azida de sodio), por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de un solvente apropiado (v.g., DMF) y una base apropiada (v.g., $NaHCO_3$).

Los compuestos de fórmula XV pueden alternativamente prepararse por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula VI, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXXIIIA,

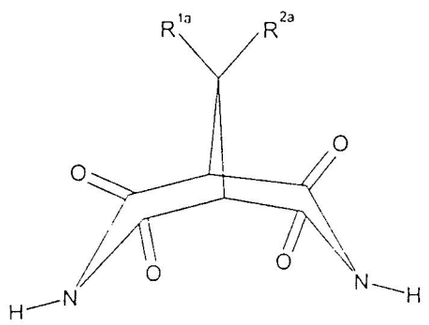
$$R^7\text{-}B\text{-}C(R^6)(N_3)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XXXIIIA}$$

en donde L^2, R^6, R^7, A y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I (proceso del paso (e)).

Los compuestos de fórmula XX pueden prepararse por reemplazo del grupo OH de un compuesto de fórmula I en la cual R^5 representa OH, por un grupo L^2 bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula XXIA pueden prepararse por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula X con hidroxilamina, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., la temperatura de reflujo) en presencia de un apropiado solvente orgánico (v.g., metanol).

Los compuestos de fórmula XXII son bien conocidos en la literatura o pueden obtenerse fácilmente usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXII en los cuales R^1 y R^2 tomados en conjunto representan $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, y R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} repesentan todos H, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXIV,

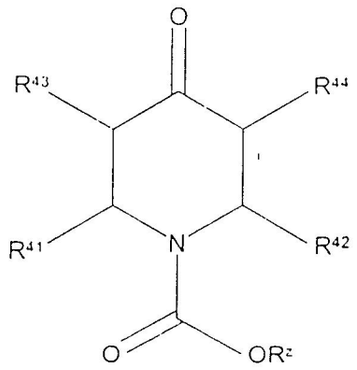


XXXIV

en donde R^{1a} y R^{2a} tomados en conjunto representan $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., $LiAlH_4$) bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula XXXIIIA pueden prepararse de manera análoga a lo previsto para los compuestos de fórmula XV (v.g., a partir del correspondiente alcohol).

Los compuestos de fórmulas X, XXIII y XXV (en los cuales, y en todos los casos, R^{45} y R^{46} son ambos H), pueden prepararse, ventajosamente, por reacción de (según sea apropiado) ya sea (i) un compuesto de fórmula XXXV,



XXXV

en donde R^z representa alquil C_{1-10} ó alquilaril C_{1-3} (v.g., alquilfenil, tal como bencil) y R^{41}, R^{42}, R^{43} y R^{44} corresponden a lo previamente definido, ó (ii) 4-piperidona (ó un derivado protegido de éste), con (según sea apropiado) ya sea (1) un compuesto de fórmula XXXVI,

$$R^7\text{-}B\text{-}C(R^5)(R^6)\text{-}A\text{-}NH_2 \qquad \text{XXXVI}$$

en donde R^5, R^6, R^7, A y B corresponden a lo previamente definido, ó (2) con NH_3 (ó un derivado (v.g., bencil) protegido de éste), en todos los casos en presencia de un formaldehido (v.g., una fuente apropiada de formaldehido, tales como paraformaldehido una solución de formalina) y, en el caso de compuestos de fórmulas X y XXV, conversión del grupo $C(O)OR^z$ presente en el intermediario resultante a un grupo $C(O)N(R^3)(R^4)$ usando técnicas tales como aquellas descritas en el presente documento (v.g., proceso del paso (c) anterior).

La formación de compuestos de fórmulas X, XXIII y XXV puede llevarse a cabo de esta forma por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (dependiendo de la concentración de los reactantes) en presencia de un solvente apropiado (v.g., etanol ó metanol) y, preferiblemente, en presencia de un ácido orgánico (v.g., un ácido carboxílico C_{1-6}, especialmente ácido acético).

Puede también apreciarse por parte de los expertos en este campo de la industria que los compuestos de fórmula XXII en donde R^1 y R^2 son ambos H, pueden también prepararse vía este método (v.g., por reacción

de un compuesto 4-piperidona (ó un derivado protegido de éste) con NH_3 (ó un derivado protegido de éste) en presencia de un formaldehido), con la condición de que el intermediario así formado posteriormente se reduzca bajo condiciones apropiadas de reacción.

Los expertos también podrán apreciar que este proceso puede igualmente usarse para preparar compuestos de fórmula I en los cuales R^{41} y R^{42} son H, y R^{45} y/o R^{46} son diferentes a H, por ejemplo, mediante:

(i) reacción de un compuesto de fórmula XXXV en donde R^{41} y/o R^{42} es/son diferentes a H con, por ejemplo, bencilamina ó un derivado de ésta;

(ii) remoción de la unidad $-C(O)OR^z$;

(iii) reacción en el nitrógeno libre de la bispidina del compuesto resultante con un compuesto de fórmula VIII, previamente ya definida;

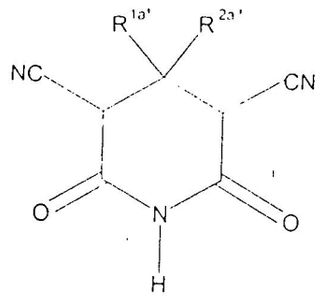
(iv) remoción del grupo protector bencil; y

(v) reacción en el nitrógeno libre de la bispidina del compuesto resultante con, por ejemplo, un compuesto de fórmula III ó IV, previamente ya definidas,

bajo condiciones bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria incluyendo aquellas antees descritas en el presente documento. Esta reacción podrá ir acompañada, en cierto punto del proceso, por la conversión del grupo funcional carbonilo que sirve de cabeza de puente, en los grupos R^1/R^2 deseados.

Los compuestos de fórmula XXXIV pueden prepararse siguiendo técnicas las cuales son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXXIV en los cuales

R^{1a} y R^{2a} tomados en conjunto representan $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$ pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXXVII,



XXXVII

en donde $R^{1a'}$ y $R^{2a'}$ tomados en conjunto representan $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, con una mezcla de ácido fosfórico y ácido sulfúrico, por ejemplo a 120°C.

Los compuestos de fórmula XXXVI son bien conocidos en la literatura o pueden obtenerse fácilmente usando técnicas ya conocidas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXXVI en donde R^5 representa OH, R^6 representa H y A representa CH_2, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VII en donde R representa H y X representa O, con hidróxido de amonio bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de formulas III, VA, XIA, XII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXI, XXIB, XXIV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXVIIIA, XXIX, XXX, XXXI, XXXIA, XXXII, XXXIII, XXXV y XXXVII y los derivados de éstos, se encuentran disponibles en el comercio, son bien conocidos en la literatura, ó pueden obtenerse ya sea por analogía con los procesos descritos en el presente documento, o mediante procedimientos convencionales de síntesis, siguiendo técnicas estándares, a partir de materiales de partida de facil consecución usando usando reactantes y condiciones de reacción apropiados.

Los sustituyentes en el aril (v.g., fenil), y (si es apropiado) en el (los),

grupo(s) heterocíclico(s) presentes en los compuestos definidos en el presente documento pueden convertirse en otros sustituyentes reivindicados usando técnicas que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, el nitrobenceno puede reducirse para formar un aminobenceno, el hidroxi puede convertirse en alcoxi, el alcoxi puede hidrolizarse a hidroxi, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Podrá apreciarse por parte de aquellos expertos en este campo de la industria que, en los procesos descritos anteriormente, los grupos funcionales de compuestos intermediarios pueden encontrarse, o pueden necesitar ser, protegidos por grupos protectores.

Entre los grupos funcionales que deseablemente se deben proteger se incluyen los grupos hidroxi, amino y ácido carboxílico. Entre los grupos protectores apropiados para la funcionalidad hidroxi se incluyen los grupos trialquilsilil y diarilalquilsilil (v.g., *tert*-butildimetilsilil, *tert*-butildifenilsilil ó trimetilsilil), tetrahidropiranil y alquilcarboniloxi (v.g., metil- y etilcarboniloxi). Entre los grupos protectores apropiados para el grupo funcional amino se incluyen bencil, *tert*-butiloxicarbonil, 9-fluorenilmetoxicarbonil ó benciloxicarbonil. Entre los grupos protectores apropiados para la funcionalidad ácido carboxílico se incluyen alquil C_{1-6} ó los bencil ésteres.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes ó después de cualquiera de los pasos de reacción descritos en el presente documento.

Los grupos protectores pueden removerse siguiendo técnicas bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria y las descritas en el presente documento.

Una descripción completa del uso de grupos protectores se encuentra en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edición, T. W. Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Los expertos en este campo de la industria pueden apreciar que con el fin de obtener compuestos acordes con la presente invención de manera alternativa, y, en algunas ocasiones, de modo más conveniente, los pasos individuales de los procesos mencionados en el presente documento, pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente dentro de la ruta general, v.g., (puede agregarse sustituyentes a y/o realizarse transformaciones químicas en, diferentes intermediarios a aquellos relacionados con una reacción en particular). Esto dependerá *inter alia* de factores tales como la naturaleza de los demás grupos funcionales presentes en un substrato en particular, la disponibilidad de los intermediarios claves y la estrategia adoptada para la protección de los grupos (sí hay lugar a ello). Claramente, el tipo de química involucrada influenciará la elección de los reactantes que se van usar en dichos pasos de síntesis, la necesidad, y el tipo, de grupos protectores que se vayan a emplear, y la secuencia seguida para llevar a cabo la síntesis.

También puede ser apreciado por parte de aquellos expertos en este campo de la industria que, si bien ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula I, los cuales pueden prepararse antes de llegar a una etapa de desprotección final, pueden no poseer de por sí una actividad farmacológica, dichos derivados pueden administrarse por vía parenteral u oral, y luego de sufrir un metabolismo en el cuerpo, forman compuestos acordes con la presente invención los cuales si son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "precursores de drogas". Por otra parte, hemos encontrado que ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar como precursores de drogas de compuestos de fórmula I.

Quedan incluidos dentro del alcance de la invención, todos los precursores de drogas de los compuestos de fórmula I.

Algunos de los intermediarios referidos antes en el presente documento son novedosos. De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona en consecuencia: (a) un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, o un derivado protegido de éste, con la condición de que R^7 no represente fenil opcionalmente sustituido; (b) un compuesto de fórmula V, previamente ya definida, o un derivado protegido de éste, con la condición de que R no represente fenil opcionalmente sustituido; (c) un compuesto de fórmula X previamente ya definida, o un derivado protegido de éste; (d) un compuesto de fórmula XI previamente ya definida, o un derivado protegido de éste; (e) un compuesto de fórmula XIII, previamente ya definida, o un derivado protegido de éste; (f) un compuesto de fórmula XV, previamente ya definida, o un derivado protegido de éste; (g) un compuesto de fórmula XX, previamente ya definida, o un derivado protegido de éste; (h) un compuesto de fórmula XXIII, previamente ya definida, o un derivado protegido de éste, con la condición de que R^7 no represente fenil opcionalmente sustituido; e (i) un compuesto de fórmula XXV, previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste.

Uso Farmacéutico y Médico

Los compuestos de la presente invención son útiles debidos a que poseen actividad farmacológica. Estos compuestos se encuentran por consiguiente indicados para uso en productos farmacéuticos.

Por lo tanto, de acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de uso en productos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad electrofisiológica sobre el miocardio, tal como se demostrará en las pruebas que se describen más adelante.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean por consiguiente útiles tanto en la profilaxis como el tratamiento de las arritmias, y en particular las arritmias atriales y ventriculares.

Los compuestos de la presente invención se encuentran por lo tanto indicados en el tratamiento ó profilaxis de enfermedades cardíacas, ó para indicaciones relacionadas con enfermedades cardíacas, en las cuales se cree que las arritmias juegan un papel importante, entre las cuales se incluyen: la enfermedad cardíaca isquémica, ataques cardíacos súbitos, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca y eventos tromboembólicos.

En el tratamiento de las arritmias, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención retardan selectivamente la repolarización cardíaca, prolongando de esta manera el intervalo QT, y en particular, dichos compuestos exhiben actividad de clase III. Si bien se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben en particular una actividad de clase III, en el tratamiento de las arritmias, su modo o modos de acción no necesariamente se restringen a dicha clase de actividad.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde la invención a una persona que sufra, ó sea susceptible, a tal condición.

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención normalmente se administrarán por vía oral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, por inhalación, ó por cualquiera otra ruta parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas las cuales comprenden el

ingrediente activo ya sea a manera de su base libre, un intercambiador iónico ó una sal del tipo de las obtenidas por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del tipo de desorden y del paciente a ser tratado, así como también de la ruta de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Los compuestos de la presente invención pueden también combinarse con cualquiera otra droga útil en el tratamiento de arritmias y/o otros desordenes cardiovasculares.

De acuerdo a un aspecto más de la presente invención se proporciona por lo tanto una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en mezcla con un auxiliar de formulación, diluente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

Las dosis diarias apropiadas de los compuestos de la presente invención para el tratamiento terapéutico de humanos van desde 0,05 hasta 5,0 mg/kg de peso corporal para efectos de la administración parenteral.

Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja que son eficaces para combatir las arritmias cardíacas.

Los compuestos de la presente invención pueden también tener la ventaja de que pueden ser - más eficaces, menos tóxicos, tener un rango más amplio de actividad (incluyendo aquí la exhibida en cualquier combinación de actividades de clase I, clase II, clase III y/o clase IV (especialmente de clase I, clase II y/o clase IV además de la actividad propia de clase III)), más potentes, una acción más prolongada, producir más pocos efectos secundarios (incluyendo una incidencia más baja de proarritmias del tipo de *torsades de pointes)*, son más fácilmente absorbidos, y pueden a la vez tener otras propiedades faramcacológicas –

frente a todos los compuestos conocidos en este campo de la ciencia y la técnica.

Pruebas Biológicas

Prueba A

Efectos Electrofisiológicos Primordiales en Conejillos de Indias Anestesiados

Se utilizaron conejillos de Indias con pesos entre 660 y 1 100 g. Los animales se alojaron durante por lo menos una semana antes de iniciar el experimento y tuvieron libre acceso a la comida y al agua de bebida durante dicho período.

La anestesia se indujo mediante una inyección intraperitoneal de pentobarbital (40 - 50 mg/kg) y se introdujeron catéteres en una arteria carótida (para efectos de registrar la presión sanguínea y tomar muestras de sangre) y también en una vena yugular (para efectos de infusión de la droga). Se colocaron electrodos de aguja en las extremidades de los animales para registrar los ECGs (lead II). Se colocó un termistor en el recto y el animal se puso sobre una manta o cojín de calentamiento, graduado para obtener una temperatura rectal entre 37,5 y 38,5°C.

Se realizó unas traqueotomía y el animal recibió ventilación artificial con aire ambiental mediante el uso de un pequeño ventilador para animales, graduado para mantener valores de gases sanguíneos dentro del rango normal para la especie. Con el propósito de reducir las influencias autonómicas, se cortaron ambos nervios vagales en el cuello, y se suministraron 0,5 mg/kg de propranolol intravenosamente, 15 minutos antes de iniciar el experimento.

Se expuso el epicardio ventricular izquierdo mediante una toracotomía de

costado izquierdo, y se acondicionó un electrodo de succión diseñado a la medida para efectos de registrar el potencial de acción monofásico (MAP, siglas de monophasic action potential) a la pared del ventrículo izquierdo. El electrodo se mantuvo en posición de modo que pudiera registrar una señal aceptable, de lo contrario debía trasladarse a una nueva posición. Se sujetó un electrodo bipolar para el pacing (marcación controlada de la frecuencia cardíaca) al atrium izquierdo. El pacing (con una duración de 2 milisegundos, v.g., dos veces el umbral diastólico) se realizó empleando un estimulador de corriente constante fabricado específicamente para el experimento. El corazón se controló para que exhibiera una frecuencia justo por encima de la frecuencia sinusal normal durante 1 minuto cada quinto minuto durante todo el estudio.

La presión sanguínea, la señal MAP y el lead II ECG (terminal II del electrocardiógrafo) se registraron en un aparato Mingograh de inyección de tinta (Siemens-Elema, Suecia). Todas las señales se capturaron (frecuencia de muestreo 1 000 Hz) en un PC durante los últimos 10 segundos de cada secuencia de pacing y los últimos 10 segundos del siguiente minuto del ritmo sinusal. Las señales se procesaron usando un programa elaborado para este experimento y desarrollado para la captura y análisis de señales fisiológicas medidas en los animales de experimentación (véase Axenborg and Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. **41,** 55 (1993)).

El procedimiento de la prueba consistió en la toma de dos registros de control basales (iniciales), a intervalos de 5 minutos, tanto durante el pacing como durante el ritmo sinusal. Después del registro del segundo control, se infundió la primera dosis de la sustancia de prueba utilizando un volumen de 0,2 mL dentro del catéter de la vena yugular durante 30 segundos. Tres minutos más tarde, se dio inicio al pacing (marcaje del paso) y se tomó un nuevo registro. Cinco minutos después de administrada una dosis previa, se administraba la siguiente dosis de la sustancia de prueba. Durante cada experimento, se suministraron de seis a 10 dosis consecutivas.

Análisis de los Datos

De las numerosas variables medidas en este análisis, tres se seleccionaron como las más importantes para efectos de comparación y selección de los compuestos activos. Las tres variables seleccionadas fueron: duración del potencial de acción monofásico (MAP) a un valor de repolarización del 75 % durante el pacing; el tiempo de conducción atrio-ventricular (AV) (definido como el intervalo entre la pulsación de marcaje de paso atrial (atrial pace pulse) y el inicio del MAP ventricular) durante el pacing; y la frecuencia cardíaca (definida como el intervalo RR durante el ritmo sinusal). Se midió la presión sanguínea sistólica y diástolica con el fin de juzgar el status hemodinámico de los animales anestesiados. Además, se revisó el ECG en cuanto al desarrollo de arritmias y/o la presencia de cambios morfológicos.

El promedio de los dos registros de control se fijó como el cero del experimento y los efectos registrados después de las dosis consecutivas de la sustancia de prueba se expresaron como cambios en % respecto de este valor. Al graficar estos valores en % versus la dosis acumulada administrada antes de cada registro, fue posible la elaboración de curvas dosis-respuesta. De esta forma, cada experimento generó tres curvas dosis-respuesta, una para la duración del MAP, una para el tiempo de conducción AV y otra para la frecuencia sinusal (intervalo RR). Se calculó una curva promedio de todos los experimentas realizados con una sustancia de prueba, y a partir de dicha curva se sacaron los valores de potencia. Todas las curvas dosis-respuesta en estos experimentos se elaboraron mediante conexión lineal de los puntos de datos obtenidos. La dosis acumulada que prolongó la duración del MAP en un 10% respecto de los valores iniciales de referencia se utilizó como un índice que evalúa la potencia electrofisiológica de clase III del agente bajo investigación (D_{10}).

Prueba B

Estabilidad de los Compuestos de Prueba

Se montó un ensayo *in vierto* a fin de determinar la estabilidad metabólica de los compuestos de la presente invención.

Se utilizó la fracción S-9 hepática proveniente del perro, hombre, conejo y rata empleando como co-factor NADPH. Las condiciones del ensayo fueron las siguientes: S-9 (3 mg/mL), NADF (0,83 mM), buffer Tris-HCl (50 mM) a pH 7,4 y 10 µM del compuesto de prueba.

La reacción se inició mediante la adición del compuesto de prueba y se terminó después de 0, 1, 5, 15 y 30 minutos a través de la elevación del pH de la muestra a un valor de pH 10 (NaOH; 1 mM). Después de la extracción con solventes, la concentración del compuesto de prueba se midió versus un patrón interno mediante cromatografía líquida (LC) (fluorescencia/detección UV).

Se calculó el porcentaje del compuesto de prueba remanente 30 minutos después (y por lo tanto la t½) y se usó como una medida de la estabilidad metabólica.

La presente invención puede además ilustrarse gracias a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro de masas Finnigan MAT TSQ del tipo de triple cuadrupolo equipado con una interfase de electrospray (FAB-MS) y un espectrómetro de masas VG

Platform II equipado con una interface de electrospray (LC-MS), un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo 6890 conectado a un espectrómetro de masas Hewlett-Packard modelo 5973A *vía* una columna Hewlett Packard HP-5-MS GC, ó en un cromatógrafo Shimadzu QP-5000 GC con espectrómetro de masas (CI, metano). Las mediciones de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C se registraron en los espectrómetros BRUKER ACP 300 y Varian UNITY plus 400 y 500, operando a frecuencias de ^{1}H de 300, 400 y 500 MHz respectivamente, y para ^{13}C a frecuencias de 75,5, 100,6 y 125,7 MHz, respectivamente. Alternativamente, las mediciones de RMN ^{13}C se registraron en un espectrómetro de masas BRUKER ACE 200 operando a una frecuencia de 50,3 MHz.

Los rotámeros pueden ó no aparecer en los espectros dependiendo de la facilidad de interpretación de estos. A menos que se indique lo contrario, los corrimientos químicos se expresan en ppm con el solvente como el patrón interno.

Síntesis de Intermediarios

Ejemplo A

4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo

Se agregó epiclorohidrina (800 mL) y K_2CO_3 (414 g) a una solución agitada de *p*-cianofenol (238 g) en 2,0 L de MeCN y la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera inerte durante 2 h. La solución caliente se filtró y el filtrado se concentró, con lo cual se obtuvo un aceite claro el cual se cristalizó a partir de di-isopropil éter para producir así el producto con un rendimiento del 75%.
RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 44.4, 49.7, 69.0, 104.5, 115.3, 118.9, 134.0, 161.6

Ejemplo B

2(*S*)-Oxiranilmetil 3-nitrobencenosulfonato

Se agregó cloruro de *m*-nitrobencenosulfonilo (12,6 g, 57 mmol) a una solución fría (-20°C) de (R)-(+)-glicidol (5,5 g; 74 mmol) y TEA (10,3 mL; 74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a –20°C durante 96 h. La solución se filtró y el filtrado se lavó con ácido tartárico (10% p/p), salmuera, H_2O y se concentró para obtener así el compuesto del título con un rendimiento del 97%.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2.62 (dd,1H), 2.84 (dd,1H), 3.22 (m,1H), 4.07 (dd,1H), 4.49 (dd,1H), 7.80 (t,1H), 8.25 (m,1H), 8.52 (m,1H), 8.78 (m, 1H)

Ejemplo C

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

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A iniciando con *(R)-(-)*-epiclorohidrina.

Ejemplo D

4-[(2*R*)-Oxiranilmetoxi]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A iniciando con (*S*)-(-)-epiclorohidrina.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14,1° (*c* = 1,0; acetona)
RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2.79 (1H, m); 2.98 (1H, m); 3.39 (1H, m); 3.98 (1H, m); 4.37 (1H, m); 6.99 (2H, d); 7.60 (2H, d)

Ejemplo E

3-Bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

(a) 3,7-Dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. **41,** 1593, (1976) excepto que se utilizó 3,7-

dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (también preparada siguiendo el método descrito en J. Org. Chem. **41,** 1593 (1976)) en lugar de la N-bencil-*N*-metilbispidona.

(b) 3-Bencil-3,7-diazazbiciclo[3.3.1]nonano

El 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (1,97 g; 6,4 mmol; obtenido en el paso (a)) se disolvió en EtOH (95%) y se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a 1 atm hasta que la TLC indicara que la reacción se habia completado. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite® y el residuo se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 30.1, 33.4, 36.0, 52.5, 59.6, 64.3, 126.9, 128.3, 128.7, 138.8

Ejemplo F

tert-Butil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(a) tert-Butil 7-bencil-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó paraformaldehido (4,00 g; 127 mmol) a una solución de bencilamina (13,7 g; 126 mmol) en etanol (190 mL). La solución se calentó a 60 °C y se agregó una solución de ácido acético (15,2 g; 252 mmol) en etanol (160 mL) durante un tiempo 2 horas. Después de una agitación adicional durante 1 hora, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se agregó (durante 2 horas) a una mezcla de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona (25,5 g; 127 mmol) y paraformaldehido (4,80 g; 152 mmol) en etanol (270 mL) el cual se calentó hasta 60 °C. Se sometió a reflujo durante una noche, la solución se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se removió mediante evaporation. El trabajo de extracción en laboratorio se realizó en tolueno:agua y el material se filtró a través de un sistema de sílica en tolueno:acetato de etilo. La evaporación del eluyente produjo un material sólido (37,4 g). La pureza fue del 90% en área (HPLC) y el rendimiento del 60%. Mediante una

cristalización en *iso*-propanol, se obtuvó un compuesto con una pureza del 98% en área (HPLC) y un rendimiento del 70%.

MS (EI; 70 eV): m/z 91(100%), m/z 57 (42%), m/z 273 (32%), m/z 330 (5%)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 28.72, 47.71, 49.91, 50.60, 58.83, 59.16, 61.96, 80.18, 127.37, 128.45, 128.89. 137.57, 154.89, 213.66 (usando TMS como referencia)

(b) *tert*-Butil 7-bencil-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (preparación alternativa)

Se agregaron en etanol (300 mL), Bencilamina (6,51 g; 60,2 mmol), ácido acético (72,3 g, 1200 mmol), paraformaldehido (3,71 g; 120 mmol) y 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona (12,0 g; 60,2 mmol). La solución se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El trabajo de laboratorio se realizó siguiendo el procedimiento descrito en el paso (a) anterior, obteniendo 15,78 g de material con una pureza de 92 % (en area) (HPLC) y un rendimiento del 70%. La recristalización en *iso*-propanol produjo un compuesto con una pureza de 94 % en área (HPLC) con un rendimiento del 54%.

(c) *tert*-Butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato
Una mezcla de 4-toluenosulfonahidrazida (12,4 mmol 2,30 g) y *tert*-butil 7-bencil-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (10,1 mmol; 4,00 g; 83,3%; del compuesto obtenido en el paso (a)) se disolvió en *iso*-propanol (30 mL) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó ácido acético (2,5 mmol; 0,15 g) y cianoborohidruro de sodio (12,1 mmol, 0,76 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se se concentró y el trabajo de extracción en el laboratorio se realizó con tolueno:agua. La solución de tolueno se concentró para producir 0,95 g del compuesto del título, con una pureza del 90% en área (GC) con un rendimiento del 60%.

MS (EI; 70 eV): m/z 259 (100%), m/z 91(95%), m/z 169 (45%), m/z 57 (35%), m/z 316 (25%)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 28.67, 28.95, 31.11, 47.55, 48.38, 58.70, 58.96, 63.46, 78.71, 126.57, 128.00, 128.53, 138.94, 155.20 (usando TMS como referencia)

(d) *tert*-Butil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato
tert-Butil 7-bencil-3,7-diazabicielo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (del paso (c)) se debencilazó siguiendo método descrito en el Ejemplo E(b) para producir el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 28.05, 28.29, 31.33, 48.35, 49.11, 51.53, 79.34, 155.16

Ejemplo G

4-[3-(3,7-Diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo

Se agregó EtOAc saturado con HCl (600 mL) a solución de *tert*-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3 carboxilato (62 g; ver Ejemplo 2 de la solicitud de patente internacional No. PCT/SE98/02276) en EtOAc (600 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se disolvió en MeCN (1,3 L) y se agregó K_2CO_3 (100 g). La suspensión se agitó durante 12 horas y se filtró. La concentración del filtrado oermitión la obtención del compuesto del título con un rendimiento del 90%.
RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 28.9, 29.2. 32.3, 50.9, 57.7, 60.8, 62.1, 66.0, 71.2 104.0, 115.3, 119.1, 133.9, 162.1

(El compuesto del título se convirtió a su sal clorhidrato utilizando técnicas estándar).

Preparación de Compuestos de Formula I

Ejemplo 1

7-[(2*S*)-3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

A una solución de 4-{[(2*S*)-3(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropil]oxi}benzonitrilo) (5,0 g; 20 mmol, ver Ejemplo C) se agregó isocianato de etilo (1,42 g, 16,6 mmol) en 30 mL de diclorometano. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se después se concentró *al vacío* y se purifico mediante cromatografia de columna sobre sílica, eluyendo con diclorometano: metanol (95:5), para producir 3,2 g (51%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.52, 29.19, 29.50, 31.89, 35.77, 48.00, 49.17, 57.21, 60.49, 61.83, 65.41, 70.71, 103.88, 115.34, 119.15, 133.78, 133.84, 158.87, 162.19

Ejemplo 2

7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) Ciclopropilmetil isocianato

Se agregó ciclopropilmetilamina (1,4 g, 19,7 mmol) a una suspensión de 1.1'-carbonildiimidazol (3,2 g, 19,7 mmol) en THF (10 mL). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, luego se sometió a destilación, rendimiento 0,4 g (21%) del compuesto del sub-título.

(b)7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabiciclo]3.3.1]nonano-3-carboxamida

El ciclopropilmetil isocianato (0,4 g, 4 mmol, del paso paso (a)) se agregó a una solución de 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxi-propoxi]benzonitrilo (1,2 g; 4 mmol, ver Ejemplo C) en DCM. La

solución se agitó durante una noche, luego se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano:metanol (93:7), para producir 0,85 g (50%) compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 3.29, 11.21, 29.31, 29.61, 32.10, 46.11, 48.14, 49.39, 57.24, 60.58, 62.04, 65.46, 70.76, 104.03, 115.37, 119.18, 133.88, 158.97, 162.22

Ejemplo 3

4-({(2S)-2-Hidroxi-3-[7-(4-morfolinilcarbonil)-3,7-diazabiciclo-[3.3.1] non-3-il]propil}oxi)benzonitrilo

Una solución de 4-{[(2S)-3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxi-propil]oxi}benzonitrilo) (2,0 g, 6,6 mmol, preparedo analogamente al método descrito en el Ejemplo C) en DCM (10 mL) se trató con una solución acuosa de NaOH (0,8 mL de 10 M), a lo cual siguio el tratamiento con cloruro de 4-morfolinocarbonil (1,2 g, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se agregó agua. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH 2 M, después con salmuera, antes de efectuar la separación, luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó dos veces, primero con *iso*-propanol y luego con etanol, para obtener 0,73 g (26,5%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 23.36 29.59, 30.05, 32.34, 47.45, 49.51, 52.18, 56.86, 60.78, 62.82, 65.35, 66.66, 70.82, 104.03, 115.33, 119.17, 133.88, 162.23, 164.99

Ejemplo 4

7-{3-(4-Cianofenoxi)-2-[(metanosulfonil)amino]-propil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 4-(3-Amino-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo

El 4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo (100 g, 0,57 mol, ver Ejemplo A) se agregó a una mezcla de una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (500 mL) e *iso*-propanol (300 mL). La masa pastosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró para remover los subproductos insolubles, y el filtrado se concentró al vacío para obtener de esta manera el producto crudo, el cual se cristalizó en acetonitrilo para producir 50 g (46%) del compuesto del sub-título.

(b) 2-(4-Cianofenoxi)-1-{[(metanosulfonil)amino]metil}etilmetano-sulfonato

Se agregó lentamente cloruro de metanosulfonilo (17,5 g; 153 mmol) a una solución fría (-10°C) de 4-(3-amino-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (13,3 g, 69 mmol,proveniente del paso (a)) y 4-(dimetilamino)piridina (0,2 g, 1,64 mmol) en piridina (100 mL). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró al vacío y luego se redisolvió en DCM. Esta solución se se lavó dos veces con 2M HCl y una vez con $NaHCO_3$ antes de separar la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para producir 23,5 g (100%) del compuesto del sub-título.

(c) 4-{[1-(Metanosulfonil)aziridin-2-il]metoxi}benzonitrilo

Una solución agitada de 2-(4-cianofenoxi)-1-{[(metanosulfonil)amino]-metil}etil metanosulfonato (23,5 g, 67 mmol, proveniente del paso (b) anterior) en acetonitrilo (200 mL), se trató con carbonato de potasio (30 g, 210 mmol), formando un precipitado gueso. Después de 1 hora, se agregó una nueva porción de K_2CO_3 (30 g, 210 mmol). Se continuó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante (13 g) se cristalizó en tolueno para obtener 8 g (47%) del compuesto del sub-título.

pf 79-81 °C

(d) *N*-{2-(7-Bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-1-[(4-cianofenoxi)-metil]etil}metanosulfonamida

Una mezcla de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (2 g; 10 mmol, ver Ejemplo E anterior) y de 4-{[1-(metanosulfonil)-aziridin-2-il]metoxi}benzonitrilo (2,5 g, 10 mmol, del compuesto obtenido en el paso (c) anterior) en *iso*-propanol se sometió a reflujo durante una noche. Luego la mezcla se concentró al vació, para producir un residuo el cual se disolvió en agua (pH 3) y se extrajo con éter. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH 2 M y se extrajo con DCM. La capa diclorometánica se separó, se secó y se concentró al vacío para obtener un residuo el cual se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de DCM:metanol:amonio metalónico (98:2:0 hasta 97:0:3) para producir 2,5 g (53%) del compuesto del sub-título.

(e) *N*-[2-(4-Cianofenoxi)-1-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilmetil)-etil] metanosulfonamida

Una solución de *N*-{2-(7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil}metanosulfonamida (2,3 g 4,9 mmol,proveniente del paso (d) anterior) en etanol acuoso (95 %; 55 mL) se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a presión ambiente. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite® y el residuo se concentró al vacío para obtener 1,6 g de producto crudo. Este se recristalizó en metanol para producir 0,3 g (16%) del compuesto del sub-título.

(f) 7-{3-(4-Cianofenoxi)-2-[(metanosulfonil)amino]propil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una suspensión de N-[2-(4-cianofenoxi)-1-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilmetil)etil]metanosulfonamida (0,29 g, 0,77 mmol, del anterior paso (e)) en DCM (10 mL) se trató con isocianato de etilo (66 mL, 0,84 mmol) para obtener una solución clara. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y luego se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con MeOH al 5% en DCM, para producir compuesto del título con un rendimiento del 73%.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.41, 28.88, 29.18, 30.77, 35.87, 41.78, 47.93, 48.65, 49.98, 58.24, 58.51, 60.15, 68.82, 104.51, 115.28, 118.95, 134.05, 158.58, 161.55

Ejemplo 5

7-[(2*S*)-3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 7-Bencil-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Se agregó lentamente *iso*-propil isocianato (1,7 g, 20 mmol) a una solución de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (3,1 g 14,3 mmol, ver anterior Ejemplo E) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se concentró al vacío para producir 4,2 g (97%) del compuesto del sub-título.

(b) *N*-*iso*-Propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución de 7-bencil-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (4,2 g, 14 mmol, del anterior paso (a)) en metanol/agua (17 mL de una mezcla 15:2) se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a presión ambiente. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío para producir 2,6 g (87%) del compuesto del sub-título.

(c) 7-(2*S*)-3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo (0,55 g, 3,14 mmol, ver el anterior Ejemplo C) y N-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,85 g, 4 mmol, del anterior paso (b)) en *iso*-propanol/agua (6,5 mL de una mezcla 12:1) se agitó durante una noche a 60 °C. Luego la mezcla se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en DCM.. La solución orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título con un rendimiento del 91 %.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 23.49, 29.29, 31.78, 42.26, 47.71, 49.09, 56.92, 60.27, 61.65, 65.19, 70.61, 103.54, 115.21, 119.09, 133.65, 158.11, 162.08

Ejemplo 6

7-[(2*R*)-3-(4-Ciano-2-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}-fenoxi)- 2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 7-Bencil-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución fría (0°C) de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (32,45 g, 0,15 mol, ver el anterior Ejemplo B) en DCM (300 mL) se trató con etil isocianato (11,4 g, 0,16 mol), agregado gota a gota. La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con gradiente de DCM:MeOH (100:0 hasta 90:10) para producir 36,4 g (84%) del compuesto del sub-título.

(b) *N*-Etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución de 7-bencil-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (4,4 g, 15,3 mmol, del anterior paso (a)) en etanol acuoso (25 mL de 95%) se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a presión ambiente. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite®, y el residuo se concentró al vacío para producir 2,88 (95%) del compuesto del sub-título.

(c) Metil 5-bromo-2-hidroxibenzoato

Se agregó lentamente Br_2 (52 g) a una solución de salicilato metilo (50 g. 330 mmol) en 300 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se vertió sobre hielo-agua y el precipitado se recristalizó en MeOH, para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 83%.

(d) Metil 5-ciano-2-hidroxibenzoato

El metil 5-bromo-2-hidroxibenzoato (190,8 g; proveniente del paso anterior (c)) y CuCN (73,9 g) se sometieron a reflujo en DMF (500 mL) durante 7 horas. La temperatura se dejo descender a 80 °C y se agregó HCI (500 mL) y $FeCl_3$ (165,0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró y se particionó entre H_2O y DCM. La capa orgánica se secó, se concentró, el residuo se recristalizó en metiletil cetona para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 61%.

(e) 5-Ciano-*N*-(2-cianoetil)-2-hidroxibenzamida

Una mezcla de metil 5-ciano-2-hidroxibenzoato (20 g, 0,113 mol, proveniente del paso anterior (d)), 3-aminopropanonitrilo (15,4 g, 0,22 mol) y cianuro de sodio (1 g, 20 mmol) en metanol (200 mL) se sometió a reflujo durante una noche. La TLC (cromatografía de capa fina) reveló que la reacción no se había completado, se agregó DMSO (50 mL), y se continuó el reflujo durante otras 5 horas. La solución se concentró al vacío, se agregó agua, luego se trató con HCl, hasta que se formó un precipitado. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 19,4 g (80%) del compuesto del sub-título.

f) 5-Ciano-*N*-(2-cianoetil)-2-[(2*R*)-oxiranilmetoxi]benzamida

Una mezcla de 5-ciano-*N*-(2-cianoetil)-2-hidroxibenzamida (2,1 g, 9,8 mmol, proveniente del paso anterior (e)) y 10 equivalentes de (S)-epiclorohidrina en *iso*-propanol:agua (55 mL, 10:1) se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo para producir 0,63 g (24%) del compuesto del sub-título.

(g) 7-[(2*R*)-3-(4-Ciano-2-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciano-*N*-(2-cianoetil)-2-[(2R)-oxiranilmetoxi]-benzamida (0,63 g, 2,3 mmol, proveniente del paso anterior (f)) y N-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,59 g, 3 mmol, proveniente del paso anterior (b)) en *iso*-propanol:agua (33 mL, 10:1) se

agitó bajo condiciones de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con DCM:MeOH (9:1), para producir 0,78 g (73%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.40, 15.55, 17.94, 28.04, 29.21, 29.55, 31.31, 32.03, 35.69, 35.89, 36.21, 47.93, 48.65, 49.36, 57.00, 60.47, 61.05, 65.32, 72.21, 105.39, 114.37, 118.22, 118.45, 123.28, 136.36, 136.45, 158.53, 159.20, 160.08, 163.75
ES-MS $(M+1)^+$ 469,0 (m/z)

Ejemplo 7

7-((2*S*)-3-{4-Ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]-fenoxi}-2-hidroxipropil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclol[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) *N'*-Ciclopropil-5-ciano-2-hidroxibenzamida

Se agregó ciclopropilamina (14,3 g) y Na (100 mg) a una solución de metil 5-ciano-2-hidroxibenzoato (10,0 g; proveniente del paso (d) anterior) en DMSO (40 mL). La mezcla de reacción se calentó at 80°C en un recipiente de acero sellado durante una noche, se diluyó con H_2O, se acidificó y se extrajo con EtOAc, para producir así el compuesto del sub-título (11,0 g), después de una concentración de la capa orgánica.

(b) 5-Ciano-*N*-ciclopropil-2-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzamida

Una mezcla de *N'*-ciclopropil-5-ciano-2-hidroxibenzamida (1,56 g, 7,7 mmol, proveniente del paso (a) anterior), y (2*S*)-oxiranilmetil 3-nitrobencenosulfonato (2 g 7,7 mmol, ver Ejemplo B anterior) y K_2CO_3 (1,16 g, 8,4 mmol) en 2-butanona (15 mL) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se cristalizó a partir de di-isopropil éter:MeCN (9:1) para producir 0,97 g (97%) del compuesto del sub-título.

(c) 7-((2*S*)-3-{4-Ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]fenoxi}-2-hidroxipropil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciano-*N*-ciclopropil-2-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzamida (0,97 g, 3,8 mmol, proveniente del paso (b) anterior) y *N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,89 g, 4,5 mmol, ver Ejemplo 6(b) anterior) en isopropanol:agua (22 mL, 10:1) se sometió a reflujo durante una noche. El solvente se removió en *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con DCM:MeOH (9:1), para producir 1,37 g (79%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 6.62. 6.78, 15,81, 23.55, 29.61, 29.90, 32.48 36.20, 48.32, 49.84, 53.68, 57.48, 60.92, 62.06, 65.61, 71.72, 105.42, 113.69, 118.64, 123.78, 136.26, 136.77, 159.70, 159.97, 164.75

Ejemplo 8

N-Etil-7-(4-nitrofenoetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenceno (1,6 g, 7,0 mmol), y *N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (1,0 g, 5,1 mmol, ver Ejemplo 6(b) anterior) y K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con gradiente de DCM:MeOH (100:0 hasta 90:10), para producir 1,5 g (85%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.71, 28.83, 30.11, 33.03, 35.67, 47.97, 59.22, 59.49, 123.34, 129.65, 146.26, 149.15, 157.95

Ejemplo 9

N-(Cianometil)-7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) Cianometil isocianato

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en

el Ejemplo 2(a) anterior, usando 2-aminoacetonitrilo en lugar de ciclopropilmetilamina.

(b) *N*-(Cianometil)-7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26% (teniendo en cuenta al mismo tiempo los pasos (a) y (b)) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2(b) anterior, pero utilizando cianometil isocianato (proveniente del paso (a) anterior) en lugar de ciclopropilmetil isocianato.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 28.99, 29.27 29.47, 31.77 48.32, 49.33, 56.88, 60.33, 61.61, 65.32, 70.63. 103.96, 115.31, 117.63, 119.21, 133.93, 157.74, 162.08

Ejemplo 10

N-Etil-7-{4-[(metanosulfonil)amino]fenetil}-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 4-[(Metanosulfonil)amino]fenetil metanosulfonato

Se agregó gota a gota en el transcurso de un tiempo de 30 minutos cloruro de metanosulfonil (45 g, 0,39 mol), a una solución enfriada (-5°C) de 4-aminofenetil alcohol (25,2 g, 0,18 mol) en piridina (200 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión roja resultante se vertió en una mezcla de hielo (300 mL) y HCl concentrado (60 mL). El precipitado rosado formado se filtró, se redisolvió en DCN, se secó y se trató con carbón activado La solución resultante se concentró *al vacío* para producir un residuo, el cual, por recristalización a partir de acetato de etilo, para obtener así 34,5 g (64%) del compuesto del sub-título.

mp 133-134 °C

(b) *N*-Etil-7-{4-[(metanosulfonil)amino]fenetil}-3,7-diazabiciclo-[3.3.1] nonano-3-carboxamida

Una mezcla de *N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (1 g, 5 mmol, ver Ejemplo 6(b) anterior), 4-[(metanosulfonil)amino]fenil-metanosulfonato (1,5 g, 5 mmol, proveniente del paso (a) anterior) y $NaHCO_3$ (3 g, 35,7 mmol) en MeCN (50 mL) se sometió a reflujo durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró en *al vacío* para producir 2,2 g de producto crudo, el cual se filtró a través de un tapón de sílica, con MeOH/2 *N* HCl. El pH de las fracciones se elevó a pH 6 y se extrajo con DCM, para producir 0,2 g del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.75, 28.87, 30.23, 32.58, 35.64, 35.76, 39.14, 48.18, 59.17, 60.26, 121.41, 129.85, 134.72

Ejemplo 11

7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-fluoropropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior, utilizando 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (ver Ejemplo C anterior) en lugar de 4-{[(2S)-3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropil]oxi}-benzonitrilo.

(b) 7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-fluoropropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución de 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (1,0 g, 2,7 mmol, proveniente del paso (a) anterior) en DCM (2,5 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó bajo agitación lentamente una solución de (dietilamino)azufretrifluoruro en DCM (2,5 mL). Se continuó la agitación durante 35 minutos, tiempo

durante el cual se dejo a la reacción alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó diclorometano y luego la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con DCM:MeOH (98:2), para producir así 0,68 g (67%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.63, 29.00, 30.33, 35.70, 47.78, 47.93, 58.36, 58.67, 59.82, 60.39, 68.60, 68.89, 89.56, 91.86, 104.15, 115.56, 119.25, 133.97, 157.61, 161.92

Ejemplo 12

7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)-etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) Etil 2-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1non-3-il}carbonil)amino]acetato

Una solución enfriada (0°C) de 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (23,1 g, 77 mmol, ver Ejemplo C anterior) en DCM (700 mL) se trató con etil 2-isocianatoacetato (9,92 g, 77 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir 33,6 g (100%) del compuesto del sub-título.

(b) 7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)-etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de etil 2-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}carbonil)amino]acetato (0,76 g 1,8 mmol, proveniente del paso (a) anterior), propilamina (5 mL, 3,6 g, 69,1 mmol) y NaCN (0,01 g, 0,2 mmol) en metanol (10 mL) se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante una noche. Luego el solvente se removió *al vacío* y el residuo se diluyó con una solución de Na_2CO_3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM, y la capa orgánica resultante se separó, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de

diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), para producir el compuesto del título con rendimiento del 70%.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 11.36, 22.65, 29.12, 29.42, 31.78, 41.15, 44.75, 48.15, 49.10, 56.99, 60.40, 61.35, 65.33, 70.74, 103.99, 115.27, 119.12, 133.91, 158.71, 162.10, 170.62

Ejemplo 13

7-{3-(4-Cianofenoxi)-2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]propil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) *tert*-Butil 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato

Una solución enfriada (0°C) de 4-(3-amino-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (44,6 g, 0,23 mol, ver Ejemplo 4(a) anterior) en THF:H_2O (1,5 L; 1:1) se trató con di-*tert*-butil dicarbonato (53 g, 0,24 mol). La mezcla se agitó temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se agregó NaCl y se separó la capa orgánica resultante. La capa acuosa se extrajo con éter y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante (70 g) se filtró a través de un tapón de sílica, y luego se cristalizó a partir de dietil éter:di-isopropil éter para producir 50 g del compuesto del sub-título.

(b) 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[(4-cianofenoxi)metil]etilmetano-sulfonato

Se agregó cloruro de metanosulfonil (22,3 g 0,195 mol) en el transcurso de 1,5 horas a una solución enfriada (0°C) de *tert*-butil 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato (51,2 g, 0,177 mol, proveniente del paso (a) anterior) y 4-(dimetilamino)piridina (1,3 g, 10,6 mmol) en piridina (250 mL), se dejo bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se agregó agua y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró *al vacío* para producir 68,1 g (100%) del compuesto del sub-título.

(c) *tert*-Butil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridinacarboxilato

Una solución enfriada (0 °C) de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil metanosulfonato (30,6 g, 82,6 mmol, proveniente del paso (b) anterior) y tetrabutilamonio hidrogensulfato (3 g, 8,8 mmol) en DCM (100 mL) se trató con NaOH acuoso al 50% en peso (60 mL) bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó, y se dejo alcanzar la temperatura ambiente lentamente durante 4 horas, y luego se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró *al vacío* para producir un residuo el cual se purificó mediante cromatografía de columna (elurendo diclorometano). La cristalización a partir de dietil éter:di-isopropil éter produjo el compuesto del sub-título con un rendimiento cuantitativo.

(d) *tert*-Butil 2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(etilamino)carbonil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato

Una mezcla de N-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (2,88 g, 14,6 mmol, ver Ejemplo 6(b) anterior) y *tert*-butil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridinacarboxilato (4,0 g, 14,6 mmol, proveniente del paso (c) anterior) en *iso*-propanol (20 mL) se se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir 7,4 g de un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con a gradiente de DCM:MeOH (100:0 hasta 90:10), para producir 3,33 g del compuesto del sub-título.

(e) 7-[2-Amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1] nonano-3-carboxamida

Una solución de *tert*-butil 2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(etilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato (2,4 g, 5,1 mmol, proveniente del paso (d) anterior) en acetato de etilo saturado en HCl se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se redisolvió en agua. La solución acuosa se trató con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM, y la capa orgánica luego se secó y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del sub-título.

(f) 7-{3-(4-Cianofenoxi)-2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]propil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución enfriada (5°C) de 7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,33 g, 0,7 mmol, proveniente del paso (e) anterior) y trietilamina (0,4 mL, 3,0 mmol) en DCM (5 mL) se trató con cloruro de 4-morfolinocarbonil (0,11 g, 0,7 mmol), y luego se agitó a 5 °C durante 3 horas. Se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante una noche, el análisis por cromatografía de capa fina indicó que la reacción no se había completado, y se agregó de nuevo una porción de cloruro de 4-morfolinocarbonil (40 mg, 0,27 mmol). Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante una noche luego se agregó una solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* para producir 400 mg de producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano:amonio metanólico (95:5) para producir 250 mg del compuesto del título.

^{1}C NMR ($CDCl_3$): 6 161.94, 158.26, 157.81, *133.94,* 119.15, 115.37, 103.90, 67.26, 66.66, 60.66, 60.51, 57.99, 48.93, 48.37, 47.39, 44.06, 35.93, 30.71, 99 34 99.02, 15.51

Ejemplo 14

N-(4-Cianofenetil)-7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

a) 3-Bencil-7-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano

Se sometió a reflujo en el transcurso de una noche una mezcla de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (10,5 g, 48,5 mmol, véase Ejemplo F anterior), 2-(3-bromopropil)-2-propil-1,3-dioxolano (11,5 g, 48,5 mmol, Bajrowicsz *et al., Tetrahedron,* 41 (1985) 1833) y K_2CO_3 (13,8 g, 0,1 mol) en MeCN (50 mL). La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío* para obtener así 18,8 g (100%) del compuesto del subtítulo.

(b) 3-[3-(2-Propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano

Una solución de 3-bencil-7-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano (18,8 g, 4,85 mmol, proveniente del paso (a) anterior) en etanol (100 mL) se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a presión ambiental. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite®, y el filtrado se concentró *al vacío* para producir así 13,7 g (100%) del compuesto del subtítulo.

(c) *N*-(4-Cianofenetil)-7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución de 4-(2-aminoetil)benzonitrilo (1,0 g, 6,9 mmol, Wiley *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6 (1996) 2387) en THF seco (10 mL) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución de 3-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (1,3 g, 4,6 mmol, proveniente del paso (b) anterior) en THF (5 mL) se agregó a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. La solución luego se concentró *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con MeOH y HCl 2 M, solución que se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se alcalinizó y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo un residuo el cual se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con DCM:MeOH (92,8), para producir así 0,57 g (30%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 13.73, 17.21, 20.85, 28.79, 30.38, 36.91, 39.84, 41.83, 44.73, 47.94, 57.65, 59.05, 110.06, 118.93, 129.67, 132.20, 145.52, 157.47, 211.67

Ejemplo 15

N'-(4-Cianobenzoil)-7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carbohidrazida

Una mezcla de 4-cianobenzohidrazida (0,82 g. 5,0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,82 g, 5 mmol) en THF (15 mL) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de que se agregara 3-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano (1,44 g, 5,0 mmol, véase Ejemplo 14(b) anterior). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, antes de concentrarse *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en DCM, y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró *al vacío* para obtener así un residuo el cual se disolvió en metanol/HCl 2 M. La evaporación del MeOH *al vacío* y la extracción de la solución acuosa remanente con DCM, produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (eluente diclorometano : amonio metanólico), 0,5 g (25%) del compuesto del título.

^{13}C ($CDCl_3$): δ 213.21, 164.74, 157.01, 136.31, 132.19, 128.24, 118.11, 115.11, 58.65, 57.89, 48.38, 44.31, 40.55, 31.52, 29.12, 21.60, 17.08, 13.69

Ejemplo 16

4-{2-Amino-3-[7-(1-piperidinilcarbonil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il] propoxi}benzonitrilo

(a) 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il(1-piperidinil)metanona

El compuesto del subtítulo se preparó a través de una reacción entre 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (véase Ejemplo F anterior) y 1-piperidinocarbonil cloruro (Boon, *J. Chem. Soc.*, (1947) 307,313).

(b) 3,7-Diazabiciclo[3.3.1] non-3-il(1-piperidinil)metanona

El compuesto del subtítulo se obtuvo con rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14(b) anterior, usando 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il(1-piperidinil)metanona (proveniente del paso (a) anterior) en lugar de 3-bencil-7-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(c) *tert*-Butil 2-(4-cianofenoxi)-1-{[7-(1-piperidinilcarbonil)-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]metil}etilcarbamato

Una mezcla de *tert*-butil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridinacarboxilato (1,92 g, 7 mmol, véase Ejemplo 13(c) anterior) y 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il(1-piperidinil)metanona (1,85 g, 7 mmol, proveniente del paso (a) anterior) en *iso*-propanol (15 mL) se sometió a reflujo durante 30 h. el solución se concentró *al vacío* para producir así 3,7 g del producto crudo, el cual se purificó a través de cromatografía usando 2,5% de MeOH en DCM para producir así 2,0 g (76%) del compuesto del subtítulo.

Ejemplo 16

4-{2-Amino-3-[7-(1-piperidinilcarbonil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il] propoxi}benzonitrilo

Una solución enfriada a (0°C) de *tert*-butil 2-(4-cianofenoxi)-1-{[7-(1-piperidinilcarbonil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il]metil}etil-carbamato (1,9 g, 3,7 mmol, proveniente del paso (c) anterior) en acetato de etilo se trató con acetato de etilo saturado con HCl. La mezcla se agitó durante 4 h antes de concentrarse *al vacío.* El residuo resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* para producir así 1,5 g (100%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 8 24.73, 25.72, 29.62, 29.95, 32.11, 47.44, 48.14, 49.53, 50.98, 57.87, 60.57, 62.59, 72.03, 103.90, 115.30, 119.22, 133.91, 162.23, 164.35

Ejemplo 17

n-Etil-7-{2-hidroxi-3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]propil}-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 1-[4-(2-Oxiranilmetoxi)fenil]-1*H*-imidazol

Se agitó una mezcla de 4-(1*H*-imidazol-1-il)fenol (10 g, 60 mmol), K_2CO_3 (8,63 g, 60 mmol) y 2-oxiranilmetil 3-nitrobencenosulfonato (15,5 g, 60 mmol, véase Ejemplo B anterior) en DMF (140 mL) a 40°C durante una noche. La mezcla luego se concentró *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó y luego se concentró *al vacío*. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de diclorometano: metanol (100:0 - 70:30) para producir así 3,4 g, (72,6%) del compuesto del título.

(b) *N*-Etil-7-{2-hidroxi-3-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenoxi]propil}-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-[4-(2-oxiranilmetoxi)fenil]-1*H*-imidazol (3,16 g, 14,6 mmol, proveniente del paso (a) anterior) y *N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida (2,88 g 14,6 mmol, véase Ejemplo 6(b) anterior) en *iso*-propanol:H_2O (18 mL de 9:1) durante 3 horas, se concentró *al vacío* y se purificó a través de extracción ácido/base para obtener así 4,4 g (72,6%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.52, 29.13, 29.44, 31.84, 35.70, 47.92, 49.07, 57.21, 60.44, 61.94, 65.45, 70.76, 115.49, 118.58, 122.90, 129.86, 130.56, 135.66.158.16, 158.78.

Ejemplo 18

N-[3-(4-Cianofenoxi)propil]-7-(2-hidroxietil)-3,7-diazabiciclo-[3.1.1]nonano-3-carboxamida

(a) 4-(3-Bromopropoxi)benzonitrilo

Se agregó, 3-dibromopropano (1,02 L; 10 mol) a una suspensión agitada de *p*-cianofenol (238 g; 2 mol), K_2CO_3 (276,4 g; 2 mol) en MeCN (2,7 L). La mezcla de reacción se volvió a someter a reflujo durante 4 h, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de *iso*-propil éter con lo cual se obtuvo el compuesto del subtítulo con un rendimiento del 69%.

(b) 4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propoxi]benzonitrilo

Una mezcla de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo (20 g, 84 mmol, véase paso (a) anterior) y ftalimida de potasio (15,5 g, 84 mmol) en DMF (120 mL) se agitó a 95°C durante 4 h. Luego se concentró la solución *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para producir así 25,5 g (99%) del compuesto del subtítulo.

(c) 4-(3-Aminopropoxi)benzonitrilo

Una mezcla de 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propoxi]-benzonitrilo (25,5 g, 83 mmol, proveniente del paso (b) anterior) e hidrato de hidrazina (4,15 g, 83 mmol) en metanol (100 mL) se sometió a reflujo durante 1 h antes de agregarse agua (120 mL). El metanol se evaporó bajo presión reducida y se agregó ácido clorhídrico concentrado (120 mL). La mezcla resultante se calentó sobre un baño de vapor durante 1,5 h y luego se enfrió en el refrigerador durante una noche. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró *al vacío.* Se agregó agua al residuo resultante y la solución se alcalinizó. La solución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica luego se separó se secó y concentró *al vacío* para producir así 6 g (41 %) del compuesto del subtítulo.

(d) 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-etanol

El compuesto se preparó con un rendimiento del 72% mediante reacción con 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (véase Ejemplo E anterior) con 2-bromoetanol.

(e) 3,7-Diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-etanol

El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14(b) anterior, usando 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-etanol (proveniente del paso (d) anterior) en lugar de 3-bencil-7-[3-(9-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(f) *N*-[3-(4-Cianofenoxi)propil]-7-(2-hidroxietil)-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó en un 11% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14(c) anterior, usando 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-etanol (proveniente del paso (e) anterior) y 4-(3-aminopropoxi)benzonitrilo (proveniente del paso (c) anterior) en lugar de 3-[3-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1] nonano y 4-(2-aminoetil)benzonitrilo, respectivamente.

RMN ^{1}C ($CDCl_3$); δ 162.04, 158.99, 133.66, 118.99, 115.03, 103.35, 66.55, 60.24, 57.87, 57.18, 50.02, 48.63, 37.93, 31.81, 29.26, 28.96

Ejemplo 19

N-{[7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida

Una solución de 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]-benzonitrilo (200 mg, 0,66 mmol, véase Ejemplo C anterior) en cloroformo (20 mL) se trató con una solución de *p*-toluensulfonil isocianato (110 μL de 96% de pureza 0,136 g 0,69 mmol en cloroformo (4 L), gota a gota. El precipitado blanco que se formó inmediatamente y una mezcla luego se concentró *al vacío* El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en sílica gel, eluyendo con hexano:acetato de etilo:amoníaco metalónico (75:75:50) con lo cual se obtuvo el compuesto del título en 53% rendimiento.

RMN ^{1}C ($CDCl_3$): δ 15.77, 29.18, 32.37, 36.13, 48.72, 52.27, 56.32, 109.83, 113.13, 118.27, 118.93, 120.10, 127.80, 131.39, 132.46, 132.73, 134.62, 138.75.159.14, 167.09

Ejemplo 20

N-Alil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]-nonano-3-carboxamida

Una mezcla de alilamina (125 µL, 1,66 mmol) y 1,1'-carbonil-diimidazol (269 mg, 1,66 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla luego se trató con una solución de 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (véase el Ejemplo C anterior) en THF (5 mL), y se continuó en agitación continua durante una noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel, eluyendo con hexano:amoníaco metalónico (1:1) para producir así el compuesto del título en 57% de rendimiento.

RMN ^{13}C (MeOD): δ 29.37, 30.79, 41.95, 42.91, 58.91, 59.55, 61.12, 66.52, 70.75, 103.31, 113.81, 115.39, 118.72, 133.73, 135.57, 136.06, 158.93, 162.67.

Ejemplo 21

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-n-[2-(2-tienil)etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó con 83 % de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 anterior, usando 2-(2-isocianatoetil)tiofeno en lugar de *p*-toluensulfonil isocianato.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 6 29.19, 29.50, 30.59, 32.11, 42.26, 47.94, 49.37, 50.23, 60.47, 61.95, 65.32, 70.74, 103.88, 115.36, 119.52, 123.69, 125.25 127.04, 133.90, 142.19, 158.74, 162.22

Ejemplo 22

7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[3-(etilamino)-3-oxopropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) Etil 3-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}carbonil)amino]propanoato

El compuesto del subtítulo se preparó con 90% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12(a) anterior, usando etil 3-isocianatopropanoato en lugar de etil 2-isocianatoacetato.

(b) 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[3-(etilamino)-3-oxo-propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó con 22% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12(b) anterior, usando etil 3-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}carbonil)amino]propanoato (proveniente del paso (a) anterior) y etilamina en lugar de etil 2-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil–3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}carbonil)amino]acetato y propilamina, respectivamente..

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 6 172.46, 162.17, 158.89, 133.96, 119.14, 115.37, 104.16, 65.27, 61.73, 60.58, 56.97, 49.23, 47.89, 37.51, 36.60, 34.26, 32.00, 29.54, 29.16.14.87

Ejemplo 23

N-(1-Cianoetil)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diaza-biciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 2-Aminopropanonitrilo

Se agregó lactonitrilo (28 g, 375 mmol) sobre amoníaco líquido a 78°C en un tubo de reacción. El tubo se selló y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El amoníaco se removió mediante evaporación y el material crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

(b) *N*-(1-Cianoetil)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 2-aminopropanonitrilo (250 mg. 3,58 mmol proveniente del paso (a) anterior) y *N*-etil di-*iso*-propilamina (0,67 mL, 0,50 g, 3,84 mmol) en DCM (9 mL) se agregó (mediante una jeringa de bomba), en el transcurso de 1 hora a una solución de trifósgeno (352 mg. 1,19 mmol) en DCM (7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la mezclar con 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (1,08 g, 3,58 mmol, Véase Ejemplo C anterior) y se agregó n-etil di-*iso*-propilamina (0,67 mL, 0,50 g, 3,84 mmol) en DCM (14 mL). La agitación se continuó durante un tiempo adicional de 20 min, antes que se concentrara la solución *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5), con lo cual se obtuvo el compuesto del título en 65% de rendimiento,

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 20.02, 20.16, 29.11, 29.32, 29.46, 31.91, 37.83, 37.89, 48.23, 48.47, 49.36, 49.61, 56.95, 60.26, 60.51, 61.58, 62.077, 65.43, 70.69, 104.06, 115.40.119.27, 120.77.133.96, 157.08, 162.21

Ejemplo 24

7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó con 46 % de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23(b) anterior, usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 2-aminopropanonitrilo.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 29.11, 29.42, 31.79, 42.17, 42.51, 48.36, 49.58, 57.09, 60.45, 61.77, 65.39, 70.76, 104.08, 115.39, 119.23, 123.28, 126.05, 133.93, 157.76, 162.2.

Ejemplo 25

7-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó con un 49% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12(b) anterior, usando piperidina en lugar de propilamina.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 24.33, 25.41, 26.06, 28.74, 29.29, 29.44, 32.13, 42.67, 43.10, 45.30, 47.99, 48.09, 49.14, 49.28, 57.18, 60.42, 61.90, 65.55, 70.77, 94.22, 103.89, 115.24, 115.43, 119.24, 133.74, 134.02, 158.49, 162.20, 167.42.

Ejemplo 26

N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó con 33 % de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23(b) anterior, usando 1,3-benzodioxol-5-amina en lugar de 2-aminopropanonitrilo.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 162.22, 156.51, 147.47, 143.20, 133.98, 133.83, 119.41, 115.40, 113.68, 107.68, 103.83, 103.59, 100.96, 70.70, 65.98, 61.34, 60.34, 57.87, 49.17, 48.13, 31.52, 29.41, 29.11

Ejemplo 27

7-[3-(4-Cianoanilino)propil]-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

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

Se agitó una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (12,0 g, 99,1 mmol) y 3-amino-1-propanol (59,6 g, 793 mmol) se agitó a 80°C bajo una atmósfera inerte durante 3 horas antes de agregarse agua (150 mL), La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se extrajo con dietil éter, La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo 17 g (97%) del compuesto del título a manera de un aceite que se cristalizó al dejarlo en reposo.

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

Una solución enfriada (0^0C) de 4-[(3-hidroxipropil)amino]benzonitrilo (17 g, 96,5 mmol, proveniente del paso (a) anterior) en MeCN seco (195 mL) se trató con trietilamina (9,8 g, 96,5 mmol) y luego con *p*-toluensulfonil cloruro (20,2 g, 106 mmol), la mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos antes de concentrarse *al vacío*. Se agregó agua (200 mL) al residuo, y la solución acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cristalización a partir de *iso*-propanol para producir así 24,6 g (77%) del compuesto del subtítulo.

(c) Etil 2-{[(7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)carbonil]-amino}acetato

El compuesto del subtítulo se preparó con un rendimiento del 99% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(a) anterior, usando 4-[3-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-2-hidroxipropoxi]benzonitrilo (véase el Ejemplo C anterior) y etil 2-isocianatoacetato en lugar de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano e isocianato de *iso*-propilo, respectivamente.

(d) 7-bencil-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida

El compuesto del subtítulo se obtuvo con un rendimiento del 88% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12(b) anterior, usando etil 2-{[(7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)carbonil]amino}acetato (proveniente del paso(c) anterior) en lugar de etil 2-{[(7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}carbonil)amino]acetato.

(e) *N*-[2-Oxo-2-(propilamino)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(b) anterior, usando 7-bencil-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-

3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (proveniente del paso (d) anterior) en lugar de 7-bencil-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida.

(f) 7-[3-(4-Cianoanilino)propil]-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de *N*-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida (3,35 g 12,5 mmol, proveniente del paso (e) anterior), K_2CO_3 (6,9 g 50 mmol) y yoduro de sodio (0,19 g, 1,25 mmol) en acetonitrilo (600 mL) se trató con 3-(4-cianoanilino)propil 4-metil-bencenosulfonato (4,2 g, 12,7 mmol, proveniente del paso (b) anterior) y se agitó bajo reflujo durante 5 h, seguiendo la agitación por un tiempo adicional de 21 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se concentró *al vacío* y el producto crudo obtenido se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con DCM, la capa orgánica que se separó, se secó y se concentró *al vacío,* El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel, eluyendo con DCM:MeOH (95:5) para producir así 3,08 g (58%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 11.49, 22.85, 25.11, 29.09, 31.03, 40.78, 41.40, 44.80, 48.41, 56.22, 59.32, 97.43, 111.99, 120.97, 133.74, 151.98, 157.92, 170.37.

Ejemplo 28

7-{2-[2-(4-Cianofenoxi)etoxi]etil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 4-[2-(2-Hidroxietoxi)etoxi]benzonitrilo

Una mezcla de *p*-cianofenol (11,9 g, 100 mmol), K_2CO_3 (15 g, 110 mmol) y cloroetoxietanol (12,4 g 100 mmol) en CH_3CN se sometió a reflujo durante 24 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 2 días, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío* para obtener así un producto crudo el cual se purificó a través de

cromatografía en sílica gel (hexano:acetato de etilo (1:1) eluente). Esto produjo 10g (50%) del compuesto del subtítulo.

(b) 2-[2-(4-Cianofenoxi)etoxi]etil metanosulfonato

Se agregó metanosulfonil cloruro (3,0 g, 26 mmol) gota a gota a una mezcla enfriada a (-5°C) de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]benzonitrilo (5,0 g, 24 mmol, proveniente del paso (a) anterior) y trietilamina (4 mL, 2,9 g, 29 mmol) en DCM (50 mL), Después de completar la adición, la reacción se dejo que alcanzara la temperatura ambiente en el transcurso de un período de 2 h. La mezcla de reacción luego se lavó dos veces con agua, la capa orgánica separada, se secó (Na_2CO_3) y se concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo 7 g (100%) del compuesto del subtítulo.

(c) 7-{2-[2-(4-Cianofenoxi)etoxi]etil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 2-[2-(4-cianofenoxi)etoxi]etil metanosulfonato (2 g, 7,0 mmol, proveniente del paso (b) anterior), *N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (1,4 g, 7,0 mmol, véase Ejemplo 6(b) anterior) y K_2CO_3 (1,5 g, 10,5 mmol) en MeCN (50 mL) se agitó bajo reflujo durante una noche, La mezcla de reacción luego se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en silica gel, eluyendo con diclorometano:metanol (9:1) para obtener así 0,8 g (30%) del compuesto del título,

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 162.18, 133.92, 119.24, 115.34, 103.92, 69.07, 67.86, 59.52.58.42, 48.18, 35.68 30.95 28.81, 15.69.

Ejemplo 29

7-[4-(4-Cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 4-[1(3,4-Dimetoxifenoxi)-3-butenil]benzonitrilo

Una mezcla enfriada a (0°C) de 4-(1-hidroxi-3-butenil)benzonitrilo (14,6 g, 84,3 mmol) y 3,4-dimetoxifenol (19,5 g, 125,4 mmol) en tolueno (500

mL) se trató con tributilfosfina (32,14 mL con 97% de pureza, 25,6 g, 126,4 mmol), seguido por 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (31,8 g, 126,4 mmol), Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se tornó espesa y se elevó la temperatura a 15°C. Se agregó tolueno adicional (500 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, El precipitado del óxido de tributilfosfina luego se removió mediante filtración y el filtrado se concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo 65,8 g del producto crudo. Este se purificó mediante cromatografía en sílica gel, eluyendo con tolueno:metanol (98:2) para producir así 17,9 g del compuesto del subtítulo.

(b) 4-[1-(3,4-Dimetoxifenoxi)-4-hidroxibutillberzonitrilo

Se agregó el complejo borano-metil-sulfuro (2 M en éter, 11 mL, 22 mmol) gota a gota a una solución enfriada (-50°C) de 4-[1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-3-butenil]benzonitrilo (17,6 g, 56,8 mmol, proveniente del paso (a) anterior) en THF seco (15 mL) en el transcurso de un período de 15 minutos (tiempo durante el cual la reacción la temperatura alcanzó 0°C), La mezcla resultante se agitó a una temperatura entre 0 - 10^0C durante 1,5 h, antes de dejarla que alcanzara la temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante un tiempo adicional de 3,5 h a esta temperatura antes de agregar agua (22 mL) y tetrahidrato de perborato de sodio (11 g, 66 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes que se separara la capa acuosa y se extrajera con éter. Las capas orgánico combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron *al vacío.* El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel, eluyendo con *iso*-propanol:acetato de etilo:heptano (5:25:70) para producir así 14,5 g (77%) del compuesto del subtítulo.

(c) Metanosulfonato de 4-(4-Cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butilo

Una solución de metanosulfonil cloruro (3,4 mL, 5,0 g, 44 mmol) en DCM 15 mL) se agregó lentamente a una mezcla enfriada a (-50°C) de 4-[1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-hidroxibutil]benzonitrilo (11 g, 34 mmol, proveniente del paso (b) anterior) y trietilamina (7 mL, 5,2 g, 50,6 mmol)

en DCM (50 mL), tiempo durante el cual la adición no elevó la temp. por encima de 2°C. La agitación se continuó entre 0 y 5°C durante un tiempo adicional de 2 h antes de agregar agua, La capa orgánica resultante se separó, y se lavó con agua, se separó nuevamente y luego se secó para producir así el compuesto del subtítulo con un rendimiento del 100%.

(d) *tert*-Butil 7-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1] nonano-3-carboxilato

Una mezcla de 4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil metano-sulfonato (522 mg, 1,29 mmol, proveniente del paso (c) anterior), *tert*-butil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (307 mg, 1,356 mmol, véase Ejemplo F anterior) y K_2CO_3 (216 mg, 1,56 mmol) en cloroformo:acetonitrilo (10 mL de 1:1) se agitó a 70°C durante 23 h, La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para obtener así 708 mg del producto crudo. Este se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de tolueno:metanol (97:3 - 10:1), para producir así 607 mg (88%) del compuesto del subtítulo.

(e) 4-[4-(3,7-Diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-1-(3,4-dimetoxifenoxi)-butil]benzonitrilo

Una solución enfriada (0°C) de *tert-butil* 7-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (1,92 g, 3,6 mmol, proveniente del paso (d) anterior) en acetato de etilo (20 mL) se trató con HCl acetato de etilo saturado (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h entre 0 - 5°C antes de concentrarse *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (50 mL) y se trató con K_2CO_3 (3,5 g, 25,2 mmol) y agua (2,25 mL). Esta mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y los sólidos se removieron mediante filtración, antes de que el solvente se removiera *al vacío* (con tolueno agregado para efectos de la remoción azeotrópica del agua) con lo cual se obtuvo 1,5 g del compuesto del subtítulo.

(f) 7-[4-(4-Cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-*N*-etil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución de 4-[4-(3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)butil]benzonitrilo (109 mg, 0,25 mmol, proveniente del paso (e) anterior), en $CHCl_3$ (1,43 mL) se trató con una solución de etil isocianato (18,6 µL, 16,8 mg, 0,237 mmol) en MeCN (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 h, a temperatura ambiente. La solución luego se cargó en un cartucho de extracción de fase sólida intercambiador de iones (SiO_2, 0,5 g de ISOLUTE), El cartucho se lavó con $CHCl_3$ (2,5 mL) y el producto luego se eluyó con MeCN (3 x 2,5 mL). Este produjo el compuesto del título (93 mg, 73%) con una pureza superior al 90% (como se determinó mediante HPLC: UV a 254 nm y detección ELS).

MS (ES) m/z = 507 $(M+1)^+$, 505 $(M-1)^-$

Ejemplo 30

7-(3-{4-Ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]fenoxi}2-hidroxi-propil)-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 5-Ciano-*N*-ciclopropil-2-[2-oxiranilmetoxi]benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó acorde con el método descrito en el Ejemplo 7(b) anterior pero usando 2-oxiranilmetil 3-nitrobencenosulfonato (preparado análogamente al método descrito en el Ejemplo B anterior),

(b) 7-Bencil-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución enfriada (0°C) de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (10 g, 46 mmol, véase Ejemplo E anterior) en DCM (100 mL) se trató con fenil isocianato (4,9 mL, 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, El producto formado a manera de cristales blancos, los cuales se removieron mediante filtración con lo cual se obtuvo 10 g (66%) del compuesto del subtítulo.

(c) *N*-Fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución de 7-bencil-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (10 g, 29,8 mmol, proveniente del paso (b) anterior) en

etanol (100 mL) se sometió a hidrogenación, sobre 10% de Pd/C y a presión ambiental, durante una noche, El catalizador se removió a través de un pad de Celite® y el residuo se concentró *al vacío* para producir así el compuesto del subtítulo con un rendimiento cuantitativo.

d) 7-(3-{4-Ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]fenoxi}-2-hidroxi-propil)-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciano-*N*-ciclopropil-2-[2-oxiranilmetoxi]benzamida (0,8 g, 3,1 mmol, proveniente del paso (a) anterior) y *N*-fenil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,9 g, 3,6 mmol, proveniente del paso (c) anterior) en *iso*-propanol:H_2O (10 mL de 9:1) se sometió a reflujo durante 180 min, antes de agregar diclorometano y el solvente se removieron *al vacío*. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash, eluyendo con DCM:MeOH (9:1), produjo 1 g (64%) del compuesto del título,

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 6.33, 6.56, 23.23, 29.18, 29.51, 31.66, 48.27, 49.60, 53.44, 57.94, 60.51, 65.74, 71.28, 104.93, 113.46, 118.45, 119.54, 119.65, 122.88, 123.27, 128.84.136.07, 156.44, 159.69, 164.53

Ejemplo 31

N-(4-Cianofenil)-7-[3-(etanosulfonil)propil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 3-(Etanosulfonil)propil 4-metilbencenosulfonato

Se agregó trietilamina (13,36 g, 132 mmol) gota a gota a una mezcla de 3-(etanosulfonil)-1-propanol (13,4 g, 88 mmol, Martin-Smit *et al., J. Farm, Pharmacol.,* 19, (1967) 649) y *p*-toluenosulfonil cloruro (16,78 g 88 mmol) en DCM (150 mL), resultando en una reacción moderadamente exotérmica. Después de completarse la adición, una mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, la capa orgánica luego se separó, se secó, y se concentró *al vacío,* El residuo

resultante se recristalizó a partir de dietil eter/DCM para obtener así 17,9 g (65%) del compuesto del subtítulo.

(b) T*ert-Butil* 7-[(4-cianoanilino)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1] nonano-3-carboxilato

Una suspensión de *tert-butil*-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (2,0 g, 8,8 mmol, véase Ejemplo F anterior) en cloroformo (15 mL) se trató con 4-isocianatobenzonitrilo (1,53 g, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, tiempo en el cual sólido se observaron algunas partículas en la mezcla. Se agregó una cantidad adicional de 10 mL de cloroformo en orden a disolver las partículas. El análisis espectroscópico de masas de la mezcla indicó que los materiales de partida se habían consumido, así que se removió el solvente *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de DCM:MeCN (5:1 a 2:1) para producir 2,31 g (71%) del compuesto del subtítulo.

(c) *N*-(4-Cianofenil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución enfriada (0°C) de *tert-butil* 7-[(4-cianoanilino)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (2,2 g 5,94 mmol, proveniente del paso (b) anterior) en acetato de etilo (40 mL) se trató con HCl acetato de etilo saturado (65 mL) en el transcurso de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 4 h antes de concentrarse *al vacío* con lo cual se obtuvo 1,8 g (99%) de la sal clorhidrato del compuesto del subtítulo.

(d) *N*-(4-Cianofenil)-7-[3-(etanosulfonil)propil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]-nonano-3-carboxamida

Una mezcla de *N*-(4-cianofenil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (67,6 mg, 0,25 mmol, proveniente del paso (c) anterior) y K_2CO_3 (80 mg, 0,57 mmol) en DMF (0,5 mL) se trató con una solución de 3-(etanosulfonil)propil 4-metilbencenosulfonato (153 mg, 0,50 mmol, proveniente del paso (a) anterior), en MeCN (1,0 mL), La suspensión resultante se agitó durante 5 días a 50°C antes de que se enfriara y se

filtrara. El filtrado luego se agregó La solución luego se agregó en un cartucho de extracción de fase sólida intercambiador de iones (CBA, 2 g de ISOLUTE). Después de 1 h el cartucho se lavó con $CHCl_3$ (3 x 2,5 mL) y el producto se eluyó con $CHCl_3$:MeOH:Et_3N (8:1:1).para producir así el compuesto del título (63,6 mg, 63%) con una pureza superior al 90% (como se determinó mediante HPLC: UV a 254 nm y detección ELS).

MS (ES): m/z 405 $(M + 1)^+$, m/z = 403$(M - 1)^-$

Ejemplo 32

7-{3-[(2-Ciano-1*H*-indol-4-il)oxi]-2-hidroxipropil}-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 4-(2-oxiranilmetoxi)-1*H*-indol-2-carbonitrilo (1,0 g, 4,7 mmol, Pitha *et al., J. Med. Chem.*, **30** (1987) 612) y *N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (1,4 g, 5,5 mmol, véase Ejemplo 30(d) anterior) en *iso*-propanol:H_2O (10 mL de 9:1) se agitó bajo reflujo durante 3 h antes de concentrarse *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante una columna de cromatografía en sílica gel, eluyendo con un gradiente DCM:MeOH (99:1 - 97:3), para producir así 0,8 g (37%) del compuesto del título,

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 29.03, 29.39, 31.27, 48.37, 49.31, 57.89, 60.42, 61.41, 66.07, 70.04, 100.72, 104.39, 105.13, 111.31, 114.95, 117.66, 120.18, 120.30, 123.00, 126.54, 128.84, 138.39, 139.16, 152.55, 156.29

Ejemplo 33

7- [(7-Ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 5-Bromo-2-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)benzaldehido

Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi benzaldehido (20,1 g, 0,1 mol), epiclorohidrina (25 mL, 0,32 mol) y 6 gotas de piperidina se agitó bajo reflujo durante 6 h antes de que se concentrara *al vacío*. El residuo

resultante se disolvió en cloroformo (25 mL) y se trató con HCl concentrado (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes la capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó y se concentró *al vacío* para producir así 28,2 g (96%) el compuesto del subtítulo. Este se uso directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

(b) 5-Bromo-2-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil formato

Una solución de 5-bromo-2-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)benzaldehido (28,2 g, 96 mmol proveniente del paso (a) anterior) en DCM (200 mL) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (25 g con 70 - 75% de pureza, aprox. 100 mmol). La reacción exotérmica provocó que la mezcla exhibiera reflujo durante 20 min. La agitación se continuó durante un tiempo adicional de 3 días antes se filtró la mezcla (para remover el precipitado ácido 3-clorobenzoico). El filtrado se lavó con una solución de K_2CO_3 y agua, se secó y se concentró *al vacío* para producir así 26,1 del compuesto del subtítulo. Este se uso directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

(c) (7-Bromo-2 3-dihidro- 1,4-benzodioxin-2-il)metanol

Una solución de 5-bromo-2-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil formato (26,1 g, 84 mmol, proveniente del paso (b) anterior) en etanol (100 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (6,1 g con 85 % de pureza, aprox. 92 mmol) en agua (10 mL), La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1,5 h antes de filtrarse y concentrarse *al vacío*. El residuo resultante se disolvio en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* para obtener así 28,8 g del producto crudo. Este se purificó a través de cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con dietil éter:hexano (70:30), con lo cual se obtuvo 10,0 g (49, 1%) del compuesto del subtítulo.

(d) 3-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbonitrilo

Una mezcla de (7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metanol 10,0 g, 41,2 mmol, proveniente del paso (C) anterior) y CuCN (4,0 g, 45,3

mmol) en DMF (10 mL, se secó sobre tamices moleculares) se agitó a 170°C durante 45 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución caliente acuosa de cianuro de sodio (8,10 g, 165 mmol de NaCN en 25 mL H_2O). La mezcla resultante se extrajo con tolueno y DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con salmuera, se secaron y se concentraron *al vacío*. El residuo obtenido se cristalizó a partir de tolueno y DCM para producir así 2,8 g (35%) del compuesto del subtítulo

(e) (7-Ciano-3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil metanosulfonato

Una solución de metanosulfonil cloruro (1,81 g, 15,8 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó gota a gota a la mezcla enfriada a (0°C) de 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro- 1,4-benzodioxin-6-carbonitrilo (2,75 g, 14,4 mmol, proveniente del paso (d) anterior) y piridina (1,26 g, 16 mmol) en DCM (25 mL). Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante una noche, el análisis TLC indicó que la reacción estaba incompleta en este punto, y se agregaron porciones adicionales de metanosulfonil cloruro 0,4 g, 3,5 mmol) y piridina (0,5 mL, 0,49 g, 6,2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3,5 h antes se lavó dos veces con una solución de Na_2C03 saturada, se secó y se concentró *al vacío*. El producto crudo (4,5 g) obtenido se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con DCM, para obtener así 3,5 g del compuesto del subtítulo. el cual se cristalizó al dejar en reposo.

(f) 7-[(7-Ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il)metil]-*N*-etil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de (7-ciano-2,3-dihidro-1,-benzodioxin-2-il)metil metano-sulfonato (150 mg, 0,9 mmol, proveniente del paso (e) anterior), *N*-etil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (186 mg, 0,94 mmol, véase Ejemplo 6(b) anterior), K_2CO_3 (265 mg, 2,0 mmol) y NaI (14 mg, 0,09 mmol) en CH_3CN, se sometió a reflujo durante 20 h. El solvente se removió *al vacío* y el residuo resultante se trató con DCM y agua, La

capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío,* El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con DCM:MeOH (95:5) para producir así 113,2 mg (34%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.61, 29.19, 30.7) 35 7), 47.78, 58.34, 59.02, o.64, 67.01, 71.38, 71.49, 71.60, 104.10, 120.76, 120.89, 125.39, 125.79, 143.50, 147.80, 157.46

Ejemplo 34

7-{[(2S)-6-Ciano-4-(metanosulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il] metil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) (2R)-2-(Hidroximetil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazino-6-carbonitrilo
Una mezcla de 3-amino-4-hidroxibenzonitrilo (25 g, 0,186 mol) y S-epiclorohidrina (10,7 g, 0,22 mol) en etanol acuoso (500 mL con 99%) se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se concentró *al vacío* antes se agregó etanol (500 mL), seguido por K_2CO_3 (27 g, 0,195 mol), La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h antes se filtro. El filtrado se concentró *al vacío* para producir así 61 g de un aceite negro. Esta se diluyó con agua (500 mL), y luego se extrajo dos veces con DCM y acetato de etilo. Los extractos orgánico combinados se secaron y se concentraron *al vacío* para producir así 20 g (57%) del compuesto del subtítulo a manera de cristales amarillos.

(b) (2R)-6-Ciano-4-(metanosulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il]metil Metanosulfonato
Se agregó metanosulfonil cloruro (45 g, 0,395 mol) gota a gota a una mezcla enfriada (0°C) de (2R)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazino-6-carbonitrilo (30 g, 0,158 mol, proveniente del paso (a) anterior) y piridina (200 mL, exceso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse *al vacío*. El residuo resultante se trató con agua y los cristales del producto se aislaron mediante filtración. Estos se recristalizaron a partir de MeCN con lo cual

se obtuvo 29 g de material puro. El líquido madre se concentró *al vacío* para producir así un residuo el cual se cristalizó a partir de cloroformo para obtener así una cosecha adicional (7,5 g) del producto, El rendimiento total del compuesto del subtítulo 36,5 g (67%),

(c) 7-{[(2S)-6-Ciano-4-(metanosulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il-metil}-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una solución del metanosulfonato de (*2R*)-6-ciano-4-(metanosulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il]metil (1 g, 2,89 mmol, proveniente del paso (b) anterior) en MeCN (5 mL) se trató con trietilamina (8 mL, 5,8 g, 57,4 mmol), seguido por *N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,85 g, 4,33 mmol, véase Ejemplo 6(b) anterior). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 5 h, y luego a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró *al vacío* y se purificó a través de extracción ácido/base, seguido por cromatografía flash, eluyendo con DCM:MeOH, para obtener así 100 mg (14%) del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$); δ 15.63, 28.87, 29.09, 30.48, 35.73, 39.50, 45.96, 4.65, 48.11, 59.03, 59.19, 60.59, 73.40, 104.15, 118.72, 119.90, 1T4.92, 126.51, 128.92, 150.04, 157.74.

Ejemplo 35

7-[2-({2-[4,5-Bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil}amino)etil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

(a) 4-[(E)-1-(4-Cianobenzoil)-2-(dimetilamino)etenil]benzonitrilo

Se agregó dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (135,2 g, 0,29 mol) gota a gota, bajo una atmósfera inerte, a una solución calentada (60°C) de 4-[2-(4-cianofenil)acetil]benzonitrilo (60,2 g, 0,24 mol, Ashley et *al., J. Chem. Soc.* (1942) **103,** 110) en 1,2-dimetoxietano. La mezcla resultante luego se filtró y se concentró *al vacío* con lo cual se obtuvo un residuo que se cristalizó a partir de MeOH. Este produjo 27,9 g (38%) del compuesto del subtítulo.

(b) Etil 2-[4,5-bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato

Una solución de 4-[(E)-1-(4-cianobenzoil)-2-(dimetilamino)etenil]-benzonitrilo (6,2 g, 20 mmol proveniente del paso (a) anterior) en etanol acuoso (100 mL al 99%) se trató con clorhidrato de etil 2-hidrazinoacetato (3,5 g, 22,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes se concentró *al vacío*. El residuo resultante se diluyó con agua, mezcla acuosa que se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* para producir así un residuo el cual se recristalizó a partir de dietil éter para obtener así 1,7 g (23,5%) del compuesto del subtítulo.

(c) 2-[4,5-Bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-hidroxietil)acetamida

Una mezcla de etil 2-[4,5-bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato (3,9 g, 10,9 mmol, proveniente del paso (b) anterior), 2-amino-1-etanol (1,3 g, 21,8 mmol) y trietilamina (0,8 g, 76 mmol) se agitó a 100°C durante una noche, se agregaron agua y DCM, el producto se cristalizó y se aisló a través de filtración con lo cual se obtuvo 3,53 g del compuesto del subtítulo.

(d) 2-[4,5-Bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-bromoetil)acetamida

Una mezcla de 2-[4,5-bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)acetamida (0,7 g, 1,88 mmol, proveniente del paso (c) anterior), *N*-bromosuccinimida (0,75 g, 5,64 mmol) y trifenilfosfina (2,22 g, 84 mmol) en DCM (100 mL) se agitó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar antes se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* para producir así un residuo que se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con dietil éter:metanol (95:5), para obtener así 0,7 g del compuesto del subtítulo contaminado con óxido de trifenilfosfina. Este producto se uso directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

(e) 7-[2-({2-[4,5-Bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil}amino)-etil] -*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida

Una mezcla de 2-[4,5-bis(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-bromo-etil)acetamida (0,7 g, 1,6 mmol, proveniente del paso (d) anterior), *N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida (0,32 g, 1,6 mmol, véase Ejemplo 6(b) anterior) y K_2CO_3 (0,55 g, 4 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó bajo reflujo durante una noche. La extracción con dietil éter y agua produjo una capa orgánica que se separó, se secó y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel, eluyendo con dietil éter : MeON (95:5), para producir así 0,27 g del compuesto del título.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 15.77, 29.18, 32.37, 36.13, 48.72, 52.27, 56.32, 109.83, 113.13, 118.27 118 93, 120.10, 127.80, 131.39, 132.46, 132.73, 134.62, 138.75, 159.14, 167.09.

Ejemplo 36

También se parepararon los siguientes compuestos (los cuales corresponden a los títulos de los compuestos incluidos dentro de este Ejemplo 36), usando métodos análogos a los utilizados previamente en el presente documento:

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

7-[(2R)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-propil-3,7-diazabiciclo-[3,3,1]nonano-3-carboxamida;

7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-2-il-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-(4-cianofenetil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*,*N*-dimetil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

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

7-(3-(4-cianofenoxi)-2-{[(etilamino)carbonil]amino}propil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-(3-(4-cianofenoxi)-2-{[(dimetilamino)carbonil]amino}propil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

Metil 2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(etilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

7-[2-(acetilamino)-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(2,4-dicianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

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

7-[(*2S*)-2-[(aminocarbonil)amino]-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

tert-butil (*1R*)-2-(4-cianofenoxi)-1-({[7-[(etilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

N-acetil-7-[(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-acetil-7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-metil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-metil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2S*)-3-(4-ciano-2-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

Metil (*1R*)-2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(etilamino)carbonil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

7-[(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-propil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-propil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-((*2S*)-3-{4-ciano-2-[(metilamino)carbonil]fenoxi}-2-hidroxipropil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-propionil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-propionil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[2-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2-propinil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-(4-cianofenetil)-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-etil-7-[(*2S*)-2-hidroxi-3-(4-nitrofenoxi)propil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

Metil (*1S*)-2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(etilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(4-nitrofenil)-7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2-propinil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-(3-{4-ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]fenoxi}-2-hidroxipropil)-*N*-propionil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[(*2R*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-fenil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

tert-butil (*1R*)-2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(propionilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

7-(3-{4-ciano-2-[(*iso*-propilamino)carbonil]fenoxi}-2-hidroxipropil)-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

tert-butil 2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(propionilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

tert-butil 2-(4-cianofenoxi)-1-([7-[(*iso*-propilamino)carbonil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(metilamino)propil]-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-{3-(4-cianofenoxi)-2-[metil(metilsulfonil)amino]propil}-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(*tert*-butil)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

tert-butil 2-[7-(aminocarbonil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il]-1-[(4-cianofenoxi)metil]etilcarbamato;

tert-butil 2-(4-cianofenoxi)-1-({7-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilamino)-carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}metil)etilcarbamato;

N-(4-cianofenil)-7-(4-oxoheptil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2,2-dimetilpropanoil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(*tert*-butoxi)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

2-[7-(aminocarbonil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il]-1-[(4-ciano-2-metilfenoxi)metil]etil *tert*-butilcarbamato;

7-(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-*iso*-propil-*N*-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(4-cianofenetil)-7-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(*tert*-butoxi)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(4-cianofenetil)-7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-ciclopropil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-(*tert*-butil)-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-[3-(4-cianofenoxi)propil]-7-[5-(etilamino)-5-oxopentil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-3-(4-cianofenoxi)-hidroxipropil]-*N*-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianoanilino)propil]-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

7-[4-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

Etil {7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-non-3-il}carbonilcarbamato;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2,6-dimetoxifenil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(4-cianofenil)-3,7-diazabiclo [3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-bencil-7-[3,(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3. 1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-hexil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

Etil 3-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}carbonil)amino]propanoato;

N-(4-butoxifenil)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(3-cianofenil)-3,7-diazabi-cic1o[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(3,4-dimetoxifenil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

butil-2-[({7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3. 3.1]non-3-il}carbonil)amino]acetato;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(4-metoxifenil)-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzo-dioxepin-7-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2,6-dimetilfenil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

iso-propil {7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]non-3-il}carbonilcarbamato;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-(2-fluoroetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-{2-[(ciclopropilmetil)-amino]-2-oxoetil}-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(*tert*-butil)-7-{2-hidroxi-3-[(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-4-isoquinolinil)oxi]propil}-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(1-ciano-1-metiletil)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-*iso*-propil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

4-(3-{7-[(2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-non-3-il}-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;

N-[ciano(4-fluorofenil)metil]-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(cianometil)-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[4-(4-cianofenoxi)-2-hidroxibutil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

7-[4-(4-cianofenil)butil]-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[4-(4-cianofenil)butil]-*N*-propil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[2-amino-4-(4-cianofenoxi)butil]-*N*-propil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[4-(4-cianofenil)butil]-*N*-etil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

N-(4-cianofenil)-7-(3,3-dimetil-9-oxobutil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

N-(4-cianofenil)-7-(3,4-dimetoxifenetil)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxamida;

N-(4-cianofenil)-7-(ciclopropilmetil)-3,7-diazabiciclo[3,3,1]nonano-3-carboxamida;

N-(4-cianofenil)-7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano -3-carboxamida;

N-(4-cianofenil)-7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-*N*-(4-cianofenil)-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida; y

7-[(*2S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-*N*-[2-oxo-2-(propilamino)-etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida,

Ejemplo 37

Los compuestos de loe anteriores Ejemplos se sometieron a la Prueba A y se encontró que exhibían valore de D_{10} superiores a 6.0.

Abreviaturas:

AcOH	=	ácido acetico
ADDP	=	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
ac.	=	acuosa(o)
atm.	=	atmósferas
CBz	=	benziloxicarbonil
CDI	=	carbonil diinçmidazol

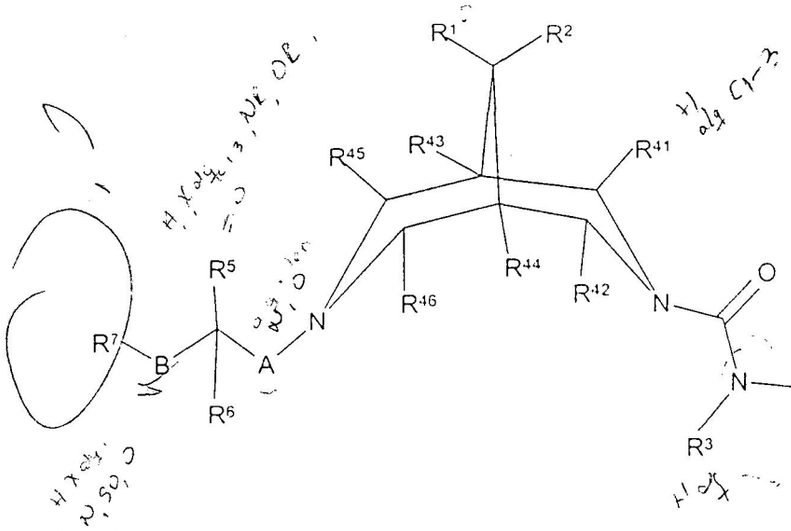
Bu	=	butil
DCM	=	diclorometano
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
Et	=	etil
EtOAc	=	acetato de etilo
EtOH	=	etanol
ESI	=	Interface de electrospray
eq	=	equivalentes
FAB	=	Bombardeo con aceleración de partículas atómicas
h	=	horas
IPA	=	*iso*-propanol
i-PrOH	=	*iso*-propanol
LC	=	cromatografía líquida
HPLC	=	cromatografía líquida de alto rendimiento
mCPBA	=	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Me	=	metil
MeCN	=	acetonitrilo
MeOH	=	metanol
mesyl	=	metanosulfonato
min	=	minutos
Ms	=	mesilato
MS	=	espectroscopía de masas
NADPH	=	fosfato de la nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida
RMN	=	resonancia magnética nuclear
OSu	=	O-succinil
Pd/C	=	paladio sobre carbón
*p*TSA	=	ácido *para*-toluenosulfónico
rt	=	temperatura ambiente.
satd	=	saturada(o).
TEA	=	trietilamina
THF	=	tetrahidrofurano

tlc	=	cromatografía de capa fina
TMS	=	tetrametilsilano.

Los Prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *iso*-, *t*- y *tert*- siginifican: normal, iso, secundari y teciario.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en donde

R^1 y R^2 independientemente representan H, alquil C_{1-4}, OR^{2b} ó $N(R^{2c})R^{2d}$, ó tomados en su conjunto forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$; R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^3 representa H, alquil C_{1-6} ó, en conjunto con R^4, representa alquileno C_{3-6} (grupo alquileno que se encuentra opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos alquil C_{1-3});

R^4 representa H, alquil C_{1-12}, alcoxi C_{1-6} (estos dos últimos grupos se encuentran ambos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4}), $-(CH_2)_q$-aril, $-(CH_2)_q$-oxiaril, $-(CH_2)_q$-Het^1 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos (en la porción molecular $-(CH_2)_q-$ y/o en la porción aril/Het^1) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$,

$N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6}), $-(CH_2)_qN(H)C(O)R^8$, $-(CH_2)_qS(O)_2R^8$, $-(CH_2)_qC(O)R^8$, $-(CH_2)_qC(O)OR^8$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^9)R^8$ ó, en conjunto con R^3, representa alquileno C_{3-6} (grupo alquileno que se encuentra opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos alquil C_{1-3});

q representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R^8 representa H, alquil C_{1-6}, aril (grupo que va opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10-}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6}) ó, en conjunto con R^9, representa alquileno C_{3-7};

R^9 representa H, alquil C_{1-4} ó, en conjunto con R^8, representa alquileno C_{3-7};

Het^1 representa un anillo heterocíclico de cinco a doce miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo hetericíclico que también opcionalmente incluye uno ó más sustituyentes =O;

R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} ó R^{46} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^5 representa H, halo, alquil C_{1-3}, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$ ó, en conjunto con R^6, representa = O;

R^6 representa H, halo, alquil C_{1-4} ó, en conjunto con R^5, representa =O;

R^{12} representa H, alquil C_{1-6}, $-S(O)_2$-alquil C_{1-4}, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{15})R^{15a}$ ó aril (grupo éste último que va opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{13} representa H ó alquil C_{1-4};

R^{14} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{15} y R^{15a} independientemente representan H ó alquil C_{1-4}, ó en conjunto representan alquileno C_{3-6}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O;

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{16})(CH_2)_r$ ó $-O(CH_2)_r-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_r-$ va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)_n(SO)_p-$, $-(CH_2)_nO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_n-$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6), $-C(O)N(R^{17})-$ (grupo éste último en donde, el grupo –(CO)- va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6), $-N(R^{17})C(O)O(CH_2)_n-$, $-N(R^{17})(CH_2)-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{17})$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6) ó $-(CH_2)_mC(H)(OH)(CH_2)_n-$ (grupo éste último en donde el grupo $-(CH_2)_m-$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6);

m representa 1, 2 ó 3;

n y r independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

p representa 0, 1 ó 2;

R^{16} y R^{17} independientemente representan H ó alquil C_{1-4};

R^{17} representa alquil C_{1-6}, aril ó Het^2, grupos todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro,

Het^3, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, alquil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-N(H)(SO)_2R^{18}$, $-S(O)_2R^{19}$, $-O(SO)_2R^{20}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{21}$, $-C(O)N(H)R^{22}$ y/o aril (grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano);

Het^2 y Het^3 independientemente representan un grupo heterocíclico de cinco a doce miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

R^{18}, R^{19} y R^{20} independientemente representan alquil C_{1-6};

R^{21} y R^{22} independientemente representan H ó alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con ciano); y

R^{10} y R^{11} independientemente representan, en cada ocurrencia individual, H ó alquil C_{1-6};

R^{11a} representa, en cada ocurrencia individual, alquil C_{1-6};

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que:

(a) cuando A y B sean ambos enlaces sencillos y R^7 sea aril opcionalmente sustituido, entonces R^5 y R^6 no representan ambos H;

(b) cuando A representa un enlace sencillo, entonces R^5 y R^6 en conjunto no representan = O; y

(c) cuando R^5 representa $-OR^{12}$ ó $-N(R^{13})R^{12}$, entonces:

(i) A no representa $-N(R^{16})(CH_2)_r-$ ni $-O(CH_2)_r-$; y/o

(ii) n no es 0 cuando B representa $-(CH_2)_n-N(R^{17})-$, $-(CH_2)_n(SO)_p-$ ni $-(CH_2)_nO-$.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde R^1 representa H.

3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 ó la Reivindicación 2, en donde R^2 representa H.

4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^3 representa H; alquil C_{1-2}; ó, en conjunto con R^4 representa alquileno C_{4-5}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o opcionalmente sustituido con uno ó más grupos metil.

5. Un compuesto acorde con la Reivindicación 4, en donde R^3 representa H.

6. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^4 representa H; alquil C_{1-8} lineal ó ramificado y/o saturado ó insaturado y/o cíclico, acíclico y/o parte cíclico/acíclico (grupo alquil que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano ó halo y/o interrumpido por un átomo de O); alcoxi C_{1-6}; $-(CH_2)_q(SO)_2R^8$, $-(CH_2)_qC(O)OR^8$, $-(CH_2)_qN(H)C(O)R^8$, $-(CH_2)_qC(O)R^8$, (en estos cuatro últimos grupos, q representa 0, 1 ó 2 y R^8 representa lineal o ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico alquil C_{1-4}, ó fenil (grupo fenil que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano y/o alquil C_{1-3}));

$-(CH_2)_qC(O)N(R^9)R^8$ (grupo éste último en donde q representa 0, 1 ó 2 y R^8 y R^9 independientemente representan H, lineal ó ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico alquil C_{1-4}, o tomados en conjunto representan alquileno C_{4-6});

-$(CH_2)_q$fenil, -$(CH_2)_q$oxifenil ó -$(CH_2)_q$-Het^1 (en estos tres últimos grupos q representa 0, 1, 2 ó 3, la parte -$(CH_2)_q$- va opcionalmente sustituida con un grupo ciano, y la parte fenil, ó Het^1, va opcionalmente sustituida con uno ó más sustituyentes seleccionados entre ciano, nitro, alquil C_{1-4} lineal ó ramificado, alcoxi C_{1-4} lineal ó ramificado y $N(H)(SO)_2R^{11a}$); ó, en conjunto con R^3, representa alquileno C_{4-5}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o opcionalmente sustituido con uno ó más grupos metil.

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^5 representa H; fluoro; OR^{12} (en el cual R^{12} representa H, fenil (opcionalmente sustituido con uno ó más grupos metoxi) ó $C(O)N(H)R^{15a}$ (en el cual R^{15a} representa alquil C_{1-4} lineal ó ramificado)); -$N(R^{13})(R^{12})$ (en el cual R^{12} representa H, alquil C_{1-2}, -$(SO)_2$-alquil C_{1-2}, -$C(O)R^{14}$ (en el cual R^{14} representa alquil C_{1-2}), -$C(O)OR^{14}$ (en el cual R^{14} representa alquil C_{1-5} lineal ó ramificado) ó -$C(O)N(R^{15})(R^{15a})$ (en el cual R^{15} y R^{15a} independientemente representan H ó alquil C_{1-3} lineal ó ramificado, ó tomados en conjunto representan alquileno C_{4-5}, grupo alquileno que va opcionalmente interrumpido por un átomo de O) y R^{13} representa H ó alquil C_{1-2}); ó, en conjunto con R^6, representa =O.

8. Un compuesto acorde con la Reivindicación 7, en donde R^5 representa H, OH ó -$N(H)C(O)N(R^{15})(R^{15a})$.

9. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^6 rcpresenta H ó alquil C_{1-2} ó en conjunto con R^5 representa = O.

10. Un compuesto acorde con la Reivindicación 9, en donde R^6 representa H.

11. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones

precedentes, en donde A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4} lineal ó ramificado (grupo que va opcionalmente interrumpido por O), $-N(H)(CH_2)_r-$ ó $-O(CH_2)_r-$ (en estos dos últimos casos r es 1 ó 2).

12. Un compuesto acorde con la Reivindicación 11, en donde A representa $-CH_2-$ ó $-(CH_2)_2-$.

13. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_n(SO)_2-$, $-(CH_2)_nN(H)-$ ó $-N(H)(CH_2)_n-$ (en estos últimos cuatro casos n es 0, 1, 2 ó 3).

14. Un compuesto acorde con la Reivindicación 13, en donde B representa un enlace sencillo, $-CH_2N(H)-$ ó $-CH_2O-$.

15. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^7 representa alquil C_{1-6} lineal ó ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico (opcionalmente sustituido y/o terminado con OH);
Het^2 (opcionalmente sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre ciano, alquil C_{1-3}, fenil (grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano), =O, $C(O)R^{10}$ (en el cual R^{10} es alquil C_{1-3}) ó $S(O)_2R^{19}$ (en el cual R^{19} es alquil C_{1-2})); ó fenil (opcionalmente sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre ciano, nitro, alquil C_{1-3} lineal ó ramificado, alcoxi C_{1-3}, flúor, cloro, $C(O)N(H)R^{22}$ (en el cual R^{22} representa alquil C_{1-4} lineal ó ramificado y/o acíclico, cíclico y/o parte cíclico/acíclico, grupo alquil que va opcionalmente terminado con ciano), $N(H)(SO)_2R^{18}$ (en el cual R^{18} representa alquil C_{1-2}); ó Het^3).

16. Un compuesto acorde con la Reivindicación 15, en donde R^7 representa fenil (sustituido con un grupo ciano (preferiblemente en la posición 4 relativa a B) y con uno ó más sustituyentes opcionales $C(O)N(H)R^{22}$).

17. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} representan todos H.

18. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 en co-mezcla con un auxiliar de formulación, diluente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

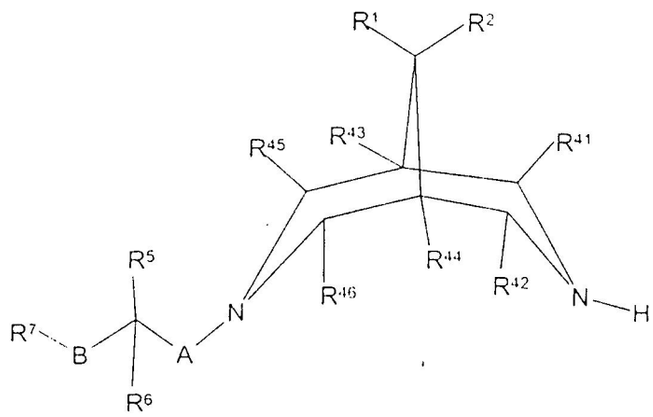
19. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 para uso como un producto farmacéutico.

20. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 para ser usado como ingrediente activo en la manufactura de un medicamento para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

21. El compuesto acorde con la Reivindicación 20, en donde la arritmia es una arritmia atrial ó una ventricular.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1, el cual comprende:

(a) para el caso de compuestos de fórmula I en los cuales R^3 es H, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

en donde R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,

$$R^4\text{-}N{=}C{=}O \qquad \text{III}$$

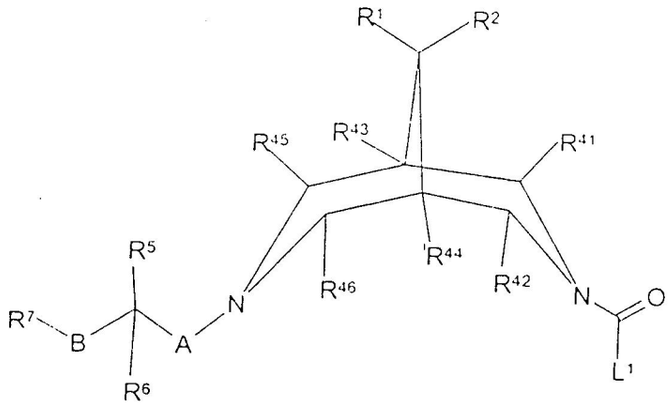
en donde R^4 corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(b) reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un derivado del ácido carbónico de fórmula IV,

$$(R^3)(R^4)NC(O)\text{-}L^1 \qquad \text{IV}$$

en donde L^1 representa un grupo desprendible y R^3 y R^4 corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(c) reacción de un compuesto de fórmula V,



V

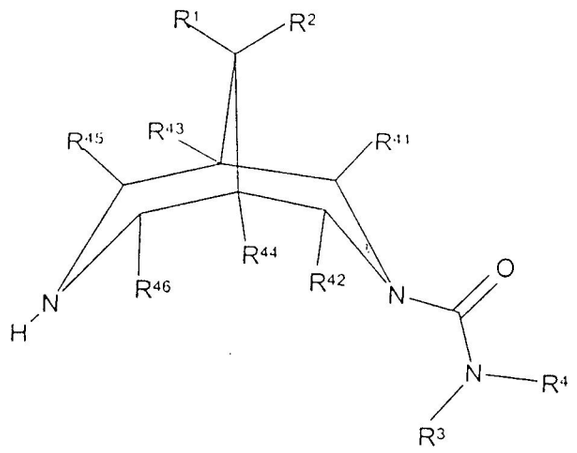
o

en donde L^1 corresponde a lo previamente definido y R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VA,

$$(R^3)(R^4)NH \qquad \text{VA}$$

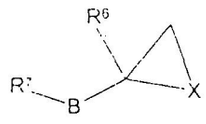
en donde R^3 y R^4 corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(d) para el caso de compuestos de fórmula I en la cual A representa CH_2 y R^5 representa -OH ó $-N(H)R^{12}$, reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

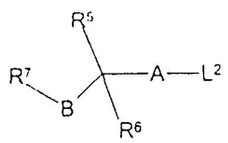
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde X representa O ó N(R^{12}) y R^6, R^7, R^{12} y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

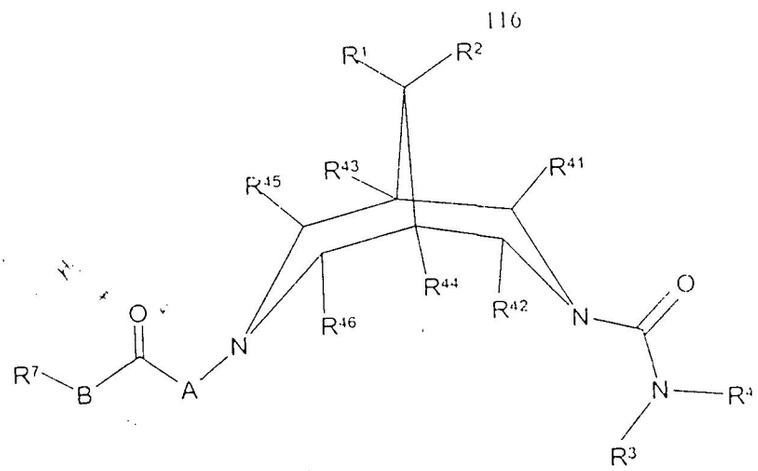
(e) reacción de un compuesto de fórmula VI, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde L^2 representa un grupo desprendible y R^5, R^6, R^7, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

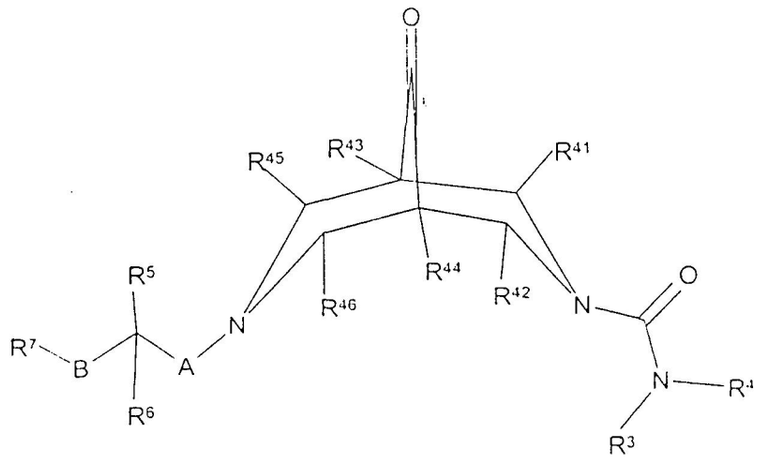
(f) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa H ó OH y R^6 representa H, reducción de un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(g) para compuestos de fórmula I en donde uno entre R^1 y R^2 representa H ó OH y el otro representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula X,

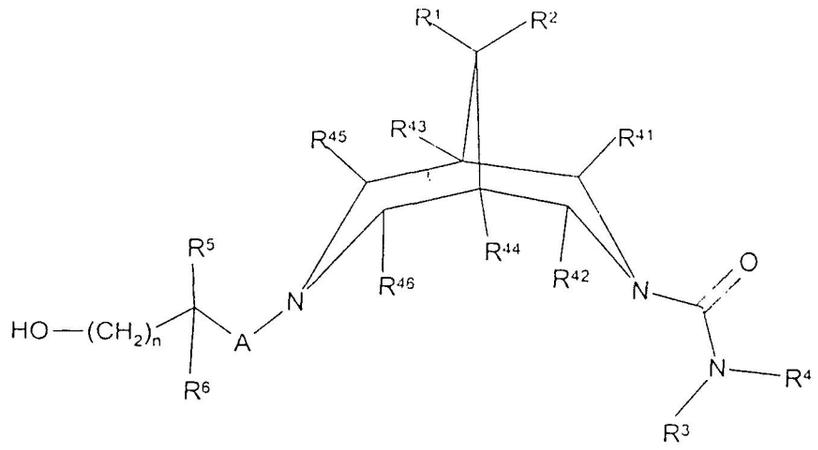


X

en donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(h) para compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 en conjunto representan $-O(CH_2)_2O-$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula X, previamente ya definida, con etano-1,2-diol;

(i) para compuestos de fórmula I en los cuales B representa $-(CH_2)_nO-$, reacción de un compuesto de fórmula XI,



XI

en donde R^1, R^2 , R^3, R^4, R^5, R^6, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y n corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIA,

R^7OH XIA

en los cuales R^7 corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

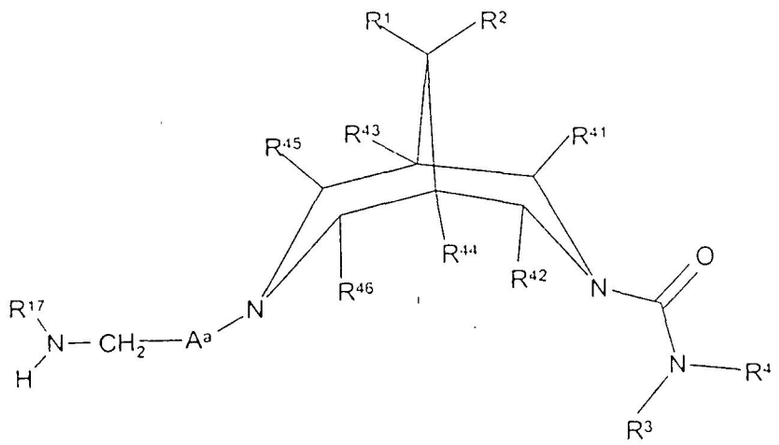
(j) para compuestos de fórmula I que sean derivados N-óxido formados en un nitrógeno de la bispidina, oxidación del nitrógeno correspondiente de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I;

(k) para compuestos de fórmula I en los cuales los derivados del tipo de sales de amonio cuaternario de grupos alquil C_{1-4}, en los que el grupo alquil va ligado a un nitrógeno de la bispidina, reacción, en el nitrógeno de la bispidina, de un correspondiente compuesto de fórmula I, con un compuesto de fórmula XII,

$$R^bL^3 \qquad \text{XII}$$

en donde R^b representa alquil C_{1-4} y L^3 es un grupo desprendible;

(l) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 y R^6 representan H, A representa alquileno C_{1-6} y B representa $-N(R^{17})(CH_2)_n-$ reacción de un compuesto de fórmula XIII,



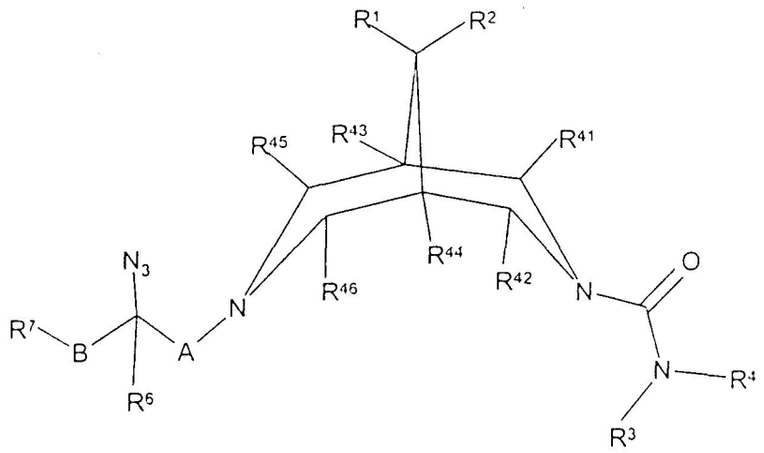
XIII

en donde A^a representa alquileno C_{1-6} y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46} y R^{17} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIV,

$$R^7\text{-}(CH_2)_n\text{-}L^2 \qquad \text{XIV}$$

en donde L^2 corresponde a lo previamente definido, y R^7 y n corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(m) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-NH_2$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XV,



XV

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(n) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-N(R^{13})C(O)NH(R^{15})$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^5 representa $-N(R^{13})H$ con un compuesto de fórmula XVI,

$$R^{15}N = C = O \qquad \text{XVI}$$

en donde R^{15} es acorde con la Reivindicación 1;

(o) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^5 representa $-N(R^{13})H$ con un compuesto de fórmula XVII,

$$R^{14}C(O)R^{x} \qquad \text{XVII}$$

en donde R^x representa un grupo desprendible apropiado y R^{14} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(p) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-N(H)R^{12}$, en donde R^{12} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con la condición de que no sea H, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I, en el cual R^5 representa $-NH_2$, con un compuesto de fórmula XVIII,

$$R^{12a}L^1 \qquad \text{XVIII}$$

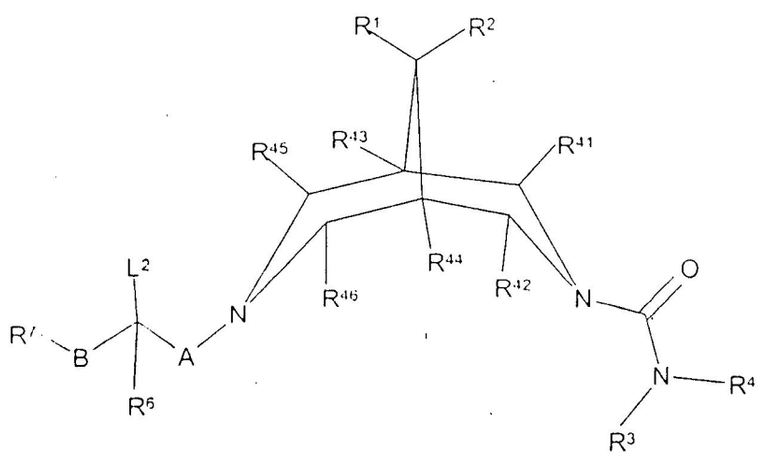
en donde R^{12a} representa un R^{12} acorde con la Reivindicación 1, con la condición de que no sea H y L^1 corresponde a lo previamente definido;

(q) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-OR^{12}$ en donde R^{12} representa alquil C_{1-6} ó aril opcionalmente sustituido, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^5 representa -OH con un compuesto de fórmula XIX,

$$R^{12a}OH \qquad \text{XIX}$$

en donde R^{12a} representa alquil C_{1-6} ó aril opcionalmente sustituido;

(r) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa $-OR^{12}$, en donde R^{12} representa alquil C_{1-6} ó aril opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula XX,



XX

en donde L^2 corresponde a lo previamente definido y R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIX previamente ya definida;

(s) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa OR^{12} y R^{12} representa $C(O)R^{14}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^5 representa OH, con un compuesto de fórmula XXI,

$$R^{14}CO_2H \qquad \text{XXI}$$

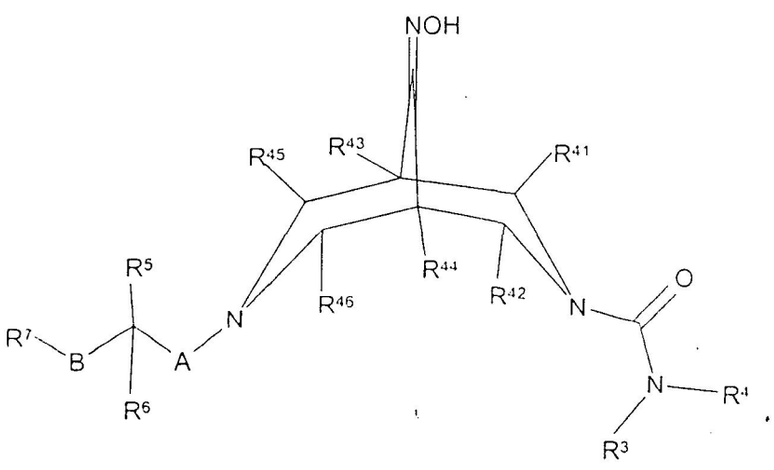
en donde R^{14} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(t) para compuestos de fórmula I en los cuales R^5 representa halo, sustitución de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^5 representa -OH, usando un agente halogenante apropiado;

(u) para compuestos de fórmula I en los cuales R^3 y/o R^4 representan, según sea apropiado, grupos alquil, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I, en el cual R^3 y/o R^4 (según sea apropiado) representan H;

(v) conversión de un grupo R^4 en otro;

(w) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 representa $-NH_2$ y el otro representa H, reducción de un compuesto de formula XXIA,



XXIA

en donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(x) para compuestos de fórmula I en los cuales uno ó ambos sustituyentes R^1 y R^2 representan $N(R^{2c})R^{2d}$ en donde uno entre R^{2c} y R^{2d} ó ambos, representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^1 y/o R^2 representan $-N(R^{2c})R^{2d}$ (según sea apropiado) en donde R^{2c} y/o R^{2d} (según sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula XXIB,

$$R^{2e}L^1 \qquad \text{XXIB}$$

en donde R^{2e} representa alquil C_{1-6} y L^1 corresponde a lo previamente definido;

(y) conversión de un sustituyente en R^7 en otro; ó

(z) desprotección de derivado protegido de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1.

23. Un compuesto de fórmula II, acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que R^7 no represente fenil opcionalmente sustituido.

24. Un compuesto de fórmula V, acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que R^7 no represente fenil opcionalmente sustituido.

25. Un compuesto de fórmula X acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste.

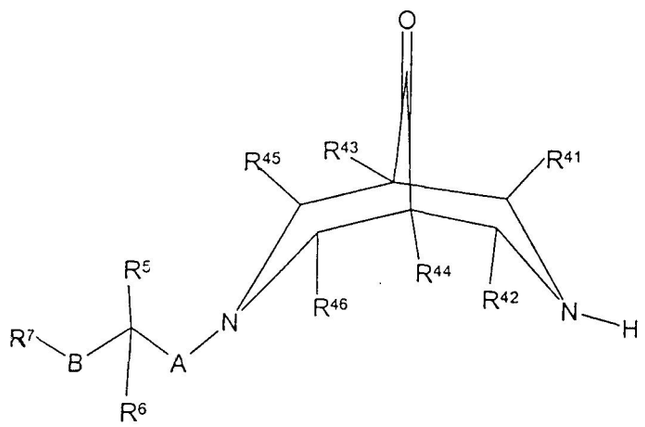
26. Un compuesto de fórmula XI acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste.

27. Un compuesto de fórmula XIII, acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste.

28. Un compuesto de fórmula XV, acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste.

29. Un compuesto de fórmula XX, acorde con la Reivindicación 22, ó un derivado protegido de éste.

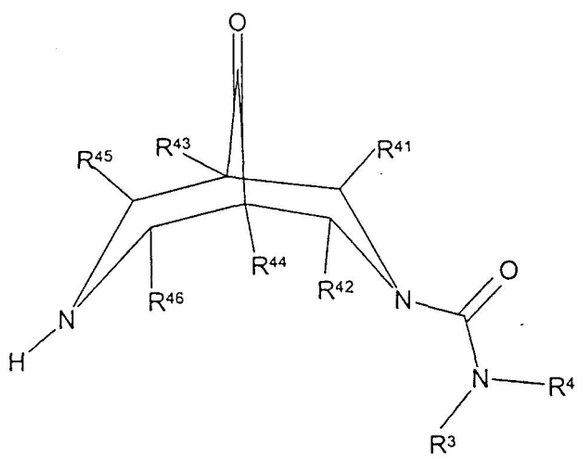
30. Un compuesto de fórmula XXIII,



XXIII

en donde R^5, R^6, R^7, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste.

31. Un compuesto de fórmula XXV,

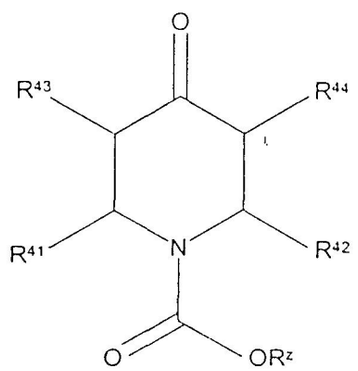


XXV

en donde R^3, R^4, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} y R^{46} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste.

32. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula X, de fórmula XXIII, ó de fórmula XXV (en los cuales, en todos los casos, R^{45} y R^{46}, ambos representan H), proceso que comprende (según sea apropiado) la reacción de ya sea:

(i) un compuesto de fórmula XXXV,



XXXV

en donde R^z representa alquil C_{1-10} ó alquilaril C_{1-3} y R^{41}, R^{42}, R^{43} y R^{44} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó

(ii) 4-piperidona (ó un derivada protegido de ésta, con (si es apropiado) bien sea:

(1) un compuesto de fórmula XXXVI,

$$R^7\text{-}B\text{-}C(R^5)(R^6)\text{-}A\text{-}NH_2 \qquad \text{XXXVI}$$

en donde R^5, R^6, R^7, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó

(2) NH_3 (ó un derivado protegido de éste),

en todos los casos en presencia de un formaldehido y, en el caso de

compuestos de fórmulas X y XXV, seguida por la conversión del grupo $C(O)OR^z$ en el intermediario resultante en un grupo $C(O)N(R^3)(R^4)$.

33. Un proceso acorde con la Reivindicación 32, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido orgánico.

34. Un proceso acorde con la Reivindicación 33, en donde el ácido orgánico es ácido acético.

Nota:

Los folios
130 Tarjeta archivo temático
131 " " propietarios,
fueron retirados para archivar.

Julio 26 del 2000

NO PUBLICAR ANTES DE

16 DIC. 2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 14-06-00

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9902268-3

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16-06-99

(33) PAÍS: SE

(51) INT. CL.:

(71) SOLICITANTE: **ASTRA ZENECA AB**

(72) INVENTOR/ES: Christer Alstermark; Kjell Andersson; Annika Björe; Magnus Björsne; Eva-Lotta Lindstedt Alstermark; Göran Nilsson; Magnus Polla; Gert Strandlund y Ylva Örtengren

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

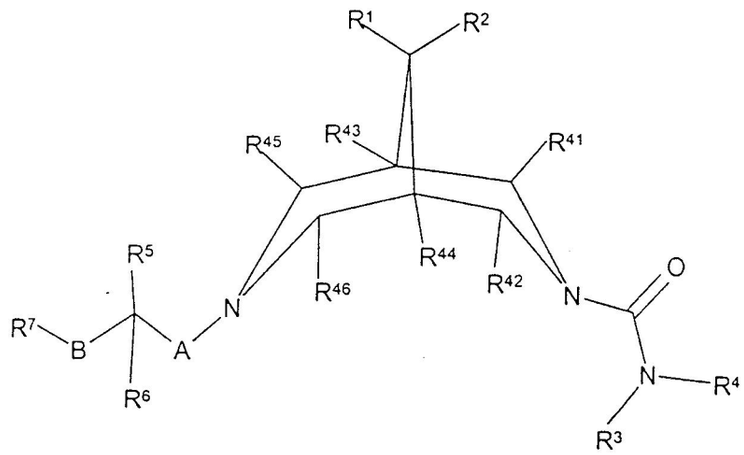
(54) TÍTULO:

"NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I,



I

en donde

R^1 y R^2 independientemente representan H, alquil C_{1-4}, OR^{2b} ó $N(R^{2c})R^{2d}$, ó tomados en su conjunto forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$; R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^3 representa H, alquil C_{1-6} ó, en conjunto con R^4, representa alquileno C_{3-6} (grupo alquileno que se encuentra opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos alquil C_{1-3});

R^4 representa H, alquil C_{1-12}, alcoxi C_{1-6} (estos dos últimos grupos se encuentran ambos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4}), $-(CH_2)_q$-aril, $-(CH_2)_q$-oxiaril, $-(CH_2)_q$-Het^1 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos (en la porción molecular $-(CH_2)_q$- y/o en la porción aril/Het^1) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, $N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6}), $-(CH_2)_qN(H)C(O)R^8$, $-(CH_2)_qS(O)_2R^8$, $-(CH_2)_qC(O)R^8$, $-(CH_2)_qC(O)OR^8$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^9)R^8$ ó, en conjunto con R^3, representa alquileno C_{3-6} (grupo alquileno que se encuentra opcionalmente interrumpido por un átomo de O y/o va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos alquil C_{1-3});

q representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R^8 representa H, alquil C_{1-6}, aril (grupo que va opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6}) ó, en conjunto con R^9, representa alquileno C_{3-7};

R^9 representa H, alquil C_{1-4} ó, en conjunto con R^8, representa alquileno C_{3-7};

Het^1 representa un anillo heterocíclico de cinco a doce miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupo hetericíclico que también opcionalmente incluye uno ó más sustituyentes =O;

R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} ó R^{46} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^5 representa H, halo, alquil C_{1-3}, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$ ó, en conjunto con R^6, representa = O;

R^6 representa H, halo, alquil C_{1-4} ó, en conjunto con R^5, representa =O;

R^{12} representa H, alquil C_{1-6}, $-S(O)_2$-alquil C_{1-4}, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{15})R^{15a}$ ó aril (grupo éste último que va opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(H)S(O)_2R^{11a}$, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});
R^{13} representa H ó alquil C_{1-4};

R^{14} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{15} y R^{15a} independientemente representan H ó alquil C_{1-4}, ó en conjunto representan alquileno C_{3-6}, opcionalmente interrumpido por un átomo de O;

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{16})(CH_2)_r$ ó $-O(CH_2)_r-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_r-$ va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)_n(SO)_p-$, $-(CH_2)_nO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_n-$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6), $-C(O)N(R^{17})-$ (grupo éste último en donde, el grupo –(CO)- va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6), $-N(R^{17})C(O)O(CH_2)_n-$, $-N(R^{17})(CH_2)-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{17})$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6) ó $-(CH_2)_mC(H)(OH)(CH_2)_n-$ (grupo éste último en donde el grupo $-(CH_2)_m-$ va ligado al átomo de carbono que porta R^5 y R^6);

m representa 1, 2 ó 3;

n y r independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

p representa 0, 1 ó 2;

R^{16} y R^{17} independientemente representan H ó alquil C_{1-4};

R^{17} representa alquil C_{1-6}, aril ó Het^2, grupos todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, Het^3, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, alquil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-N(H)(SO)_2R^{18}$, $-S(O)_2R^{19}$, $-O(SO)_2R^{20}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{21}$, $-C(O)N(H)R^{22}$ y/o aril (grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más grupos ciano);

Het^2 y Het^3 independientemente representan un grupo heterocíclico de cinco a doce miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también incluye opcionalmente uno ó más sustituyentes =O;

R^{18}, R^{19} y R^{20} independientemente representan alquil C_{1-6};

R^{21} y R^{22} independientemente representan H ó alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con ciano); y

R^{10} y R^{11} independientemente representan, en cada ocurrencia individual, H ó alquil C_{1-6};

R^{11a} representa, en cada ocurrencia individual, alquil C_{1-6};

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que

(a) cuando A y B sean ambos enlaces sencillos y R^7 sea aril opcionalmente sustituido, entonces R^5 y R^6 no representan ambos H;

(b) cuando A representa un enlace sencillo, entonces R^5 y R^6 en conjunto no representan = O; y

(c) cuando R^5 representa $-OR^{12}$ ó $-N(R^{13})R^{12}$, entonces:

(i) A no representa $-N(R^{16})(CH_2)_r-$ ni $-O(CH_2)_r-$; y/o

(ii) n no es 0 cuando B representa $-(CH_2)_n-N(R^{17})-$, $-(CH_2)_n(SO)_p-$ ni $-(CH_2)_nO-$.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02044232 00000000 Folios: 131
Fecha (AMD): 2003-08-14 15:40:53
Trámite : 022 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2220 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES
SUPERINTENDENCIA

132
130

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante (1) [✓]
- Nombre e identificación del Inventor (1) [✓]
- Título o nombre de la Invención (1) [✓]
- Descripción (5) [✓]
- Reivindicaciones (108) [✓]
- Resumen (4) [✓]
- Comprobante de Pago (2) [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

131

2000-06-15
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-44222
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [X]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 15 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio 134 132

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1185
EXPEDIENTE 00 044.222
IPC A61K 31/16 // 31/015

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 26 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1185
EXPEDIENTE 00 044.222
IPC A 61 K 31/16 // 31/015

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. En la reivindicación 1 no se define R7. Solo se dice que "cuando R7 sea aril opcionalmente sustituido, entonces R5 y R6 no representan ambos H". Hacer la aclaración necesaria.

   Si los sustituyentes R2b = R2c = R2d = R3 = H ó alquil C1-6, entonces no tiene sentido nombrar R2b, R2c, R2d y R3. Sería más sencillo decir un solo nombre para sustituyentes que son iguales.

2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 26 del 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

134

2000-08-24
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-44222

AUTO 2118

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia