Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-44223

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

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/16
// 31/015

71. **SOLICITANTE** ASTRA ZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 14 JUN. 2000

26 20 99

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 44223

ITUD
NTE
NCI(

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00044223 00000000 Folios: 183
Fecha (AMD): 2000-06-14 15:41:55
Puente : 002 PATENTES D 1 [illegible] 411 [illegible]
Dependencia: 0220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: Suecia

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): Magnus Björsne; Marianne Frantsi; Kurt-Jürgen Hoffmann y Bengt Ohlsson

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 ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** ☐ **UNIONISTA** ☒

(33) País SE (32) Fecha 16-06-99 (31)No. Solicitud 9902269-1

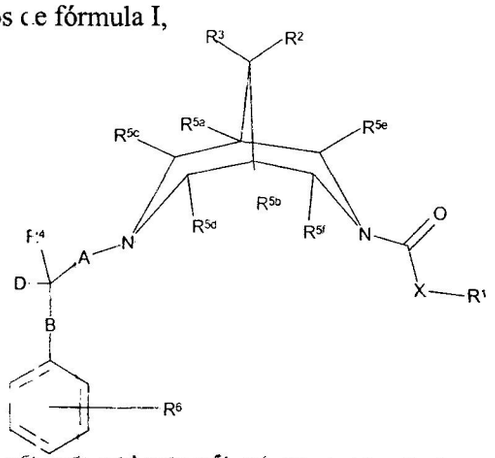
Para Publicar a los ☒ **6 meses** ☐ **12 meses** ☐ **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

16 DIC. 2000

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 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^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, X, A, B y D 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 **$60 8.000,00**	☒
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: SI	
Copia certificada de la primera solicitud: SE 9902269-1 de fecha 16-06-99	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No. 0266 de fecha 09-06-00 de Eduardo Calado Noguera	☒
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

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : C004H223 00000000 Folios: 180

Fecha (D/M/A): 2000-06-14 15:41:55

Tarifa : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 35,810

FECHA : JUNIO 7 DE 2000

[illegible]

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	VR. PAGO
LOPERA Y DIA D. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050001126	2078-18	30,000.00
LOPERA Y DIA D. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050001126	2078156	3,040,000.00

[illegible]

CL T.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
		TOTAL : $	100,000.00

SON: SESENTA Y CINCO MIL PESOS

FIRMA

FIRMA DE PAGO APLICADO 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--

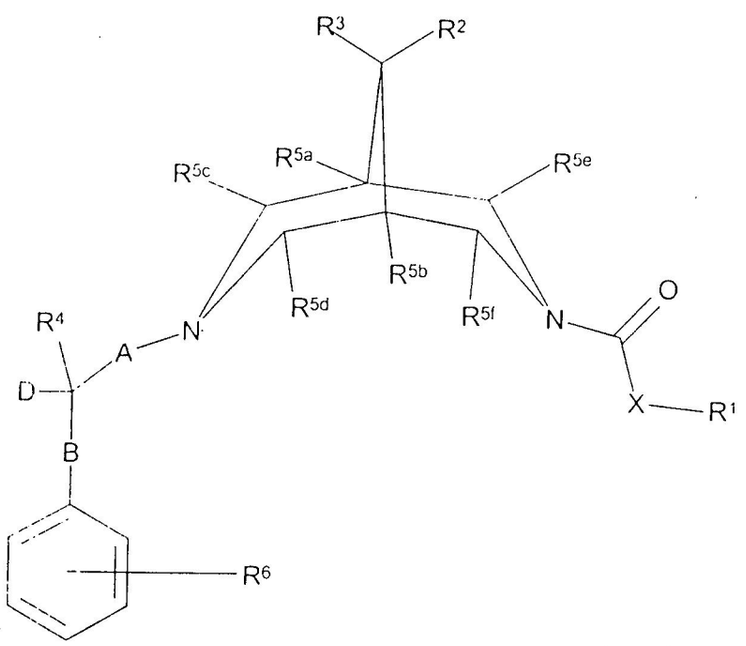
b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

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^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A, B y D 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-2127-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.

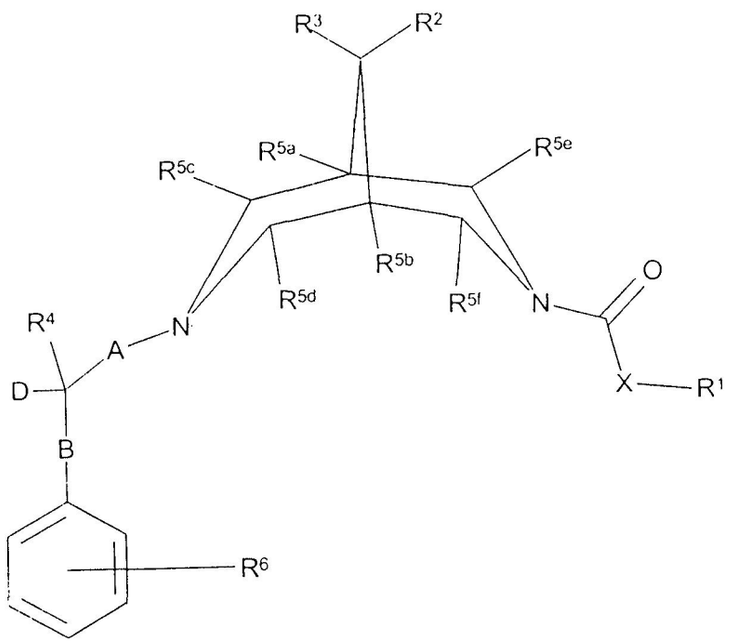
Las drogas antiarrítmicas basadas en las bispidinas (3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonanos), son ya conocidas, *inter alia* las descritas en la solicitud de patente internacional WO 91/07405, las solicitudes de patente europeas EPA 306 871, 308 843 y 655 228 y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,962,449, 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 representa alquil C_{1-12}, $-(CH_2)_a$-aril, ó $-(CH_2)_a$-Het^1 (todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

a representa 0, 1, 2, 3, ó 4;

Het^1 representa a un anillo heterocíclico de cinco a diez 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;

X representa O ó S;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^2 y R^3 independientemente representan H, alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano), OR^7, $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ ó juntos forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$,

R^7 y R^8 independientemente representan H, alquil C_{1-6} ó $-(CH_2)_b$-aril (estos dos últimos grupos 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});

R^{7a} y R^{7b} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

b representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^4 representa H ó alquil C_{1-6};

D representa H, alquil C_{1-4}, $-OR^9$, ó $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

R^9 representa H, alquil C_{1-6}, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_d$-aril ó $-(CH_2)_d$-Het^2 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{14}$ y/o $-N(H)S(O)_eR^{15}$);

R^{10} representa H, alquil C_{1-6}, $-(CH_2)_f$-aril, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{15a}$, $-[C(O)]_gN(R^{16})(R^{17})$, $-C(O)R^{18}$ ó $-C(O)OR^{19}$;

e representa 0, 1 ó 2;

g representan 1 ó 2,

R^{11} representa H, alquil C_{1-6}, $-C(O)R^{20}$ ó $-(CH_2)_h$-aril (éste último grupo opcionalmente sustituido y/o terminado (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20} independientemente representan H, alquil C_{1-6}, Het^3 ó $-(CH_2)_j$-aril (estos tres últimos grupos van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^5 y R^{15a} independientemente representan alquil C_{1-6}, aril ó $-(CH_2)_k$-aril (todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

c, d, f, h, j y k independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

Het^2 y Het^3 independientemente representan un anillo heterocíclico de cinco a diez 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^6 representa uno ó más sustituyentes opcionales seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con $N(H)C(O)OR^{20a}$), alcoxi C_{1-6}, $-C(O)N(H)R^{21}$, $-NHC(O)N(H)R^{22}$, $-N(H)S(O)_2R^{23}$ y/o $-OS(O)_2R^{24}$;

R^{21} y R^{22} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^{20a}, R^{23} y R^{24} independientemente representan alquil C_{1-6};

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ ó $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_m-$ va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina y los cuatro últimos grupos mencionados van opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos -OH);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$, $-(CH_2)_pO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_p-$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-C(O)N(R^{26})-$ (grupo éste último en donde el grupo -C(O)- va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ ó $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{26})$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4);

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

q representa 0, 1 ó 2;

R^{25} representa H, alquil C_{1-6} ó $C(O)R^{27}$;

R^{26} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{27} representa H, alquil C_{1-6}, Het^4 ó $-(CH_2)_r$-aril (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

Het^4 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también opcionalmente incluye uno ó más sustituyentes = O;

r representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que:

(a) R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} no todos simultáneamente representen H;

(b) R^{5a} y R^{5b} no representen alquil C_{1-3} cuando R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} repesentan todos H; y

(c) cuando D represente -OH ó $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ en el cual c representa 0, entonces

(i) A no representa $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ ni $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (en el cual n es 0); y/o

(ii) p no representa 0 cuando B represente $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$ ni $-(CH_2)_pO-$.

compuestos que serán referidos 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. 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, Het^4) puede serlo cualquier átomo en el sistema anular incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3, Het^4) 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, Het^4) contenga un átomo de S no oxidado; y/o
(b) X no representa S;
(c) q no represente 0 cuando B representa $-(CH_2)_p(SO)_q-$; y/o
(d) e no representa 0, cuando R^9 va sustituido con $N(H)S(O)_eR^{15}$.

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^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{20a}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y D pueden representar, y con los cuales R^1, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{27} puedan ir sustituidos; y los grupos que R^6 pueda representar y con los que R^1, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{27}, pueden ir sustituidos, pueden ser lineales 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, y/o sustituidos con uno ó más grupos fluoro.

Los grupos alquileno que A y B puedan representar, y los grupos que

contengan $-(CH_2)-$ que R^1, R^2 y R^3 (unidos), R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{27}, A, B y D 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.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halo" incluye flúor, cloro, bromo ó yodo.

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 $-N(R^{25})(CH_2)_m-$ ó $-O(CH_2)_m-$, entonces m no representa 0 ó 1; y

(b) cuando D representa -OH ó $-(CH_2)-N(R^{10})R^{11}$ en donde c representa 0, entonces B no representa $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ ni $-N(R^{26})(CH_2)_p-$

Compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los cuales:

R^1 representa opcionalmente sustituido $-(CH_2)_a-$fenil en donde a es 0, 1, 2 ó 3, ó, preferiblemente alquil C_{1-8} opcionalmente sustituido, opcionalmente insaturado, lineal, ramificados ó cíclico, (este último grupo puede también encontrarse interrumpido por un átomo de oxígeno);

R^2 representa H;

R^3 representa H;

R^4 representa H ó alquil C_{1-3};

R^{5a} y R^{5b} son ambos H ó ambos metil;

R^{5c} R^{5d}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} independientemente representan H ó alquil C_{1-2}.

R^6 representa uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6} (grupo alquil que va opcionalmente terminado con un grupo $N(H)C(O)OR^{20a}$ (en el cual R^{20a} representa alquil C_{1-5})), ciano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{21}$ y/o $-N(H)S(O)_2R^{23}$.

X representa O.

A representa un enlace sencillo ó alquileno C_{1-4} lineal ó ramificado (grupo éste que va opcionalmente interrumpido por O).

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4},- $(CH_2)_pO$- ó $-(CH_2)_pN(R^{26})$- (en estos dos últimos casos, p es 1, 2 ó 3).

D representa H, OR^9 (en el cual R^9 representa H, alquil C_{1-3} ó fenil opcionalmente sustituido) ó $N(H)R^{10}$ (en el cual R^{10} representa H ó alquil. Cuando el nitrógeno de la bispidina que porta A, tenga opcionalmente un grupo alquil C_{1-4} que por lo tanto daría lugar a la formación de una sal de amonio cuaternario salt, el grupo alquilíco tendrá que ser un grupo metil.

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

R representa alquil C_{2-6} lineal ó ramificado;

R representa H;

R^{5a} y R^{5b} son ambos H;

R^1 representa ciano, preferiblemente en la posición *para* relativa a B;

A representa alquileno C_{1-4};

B representa un enlace sencillo ó $-(CH_2)_pO-$ en donde p es 1 ó 2);

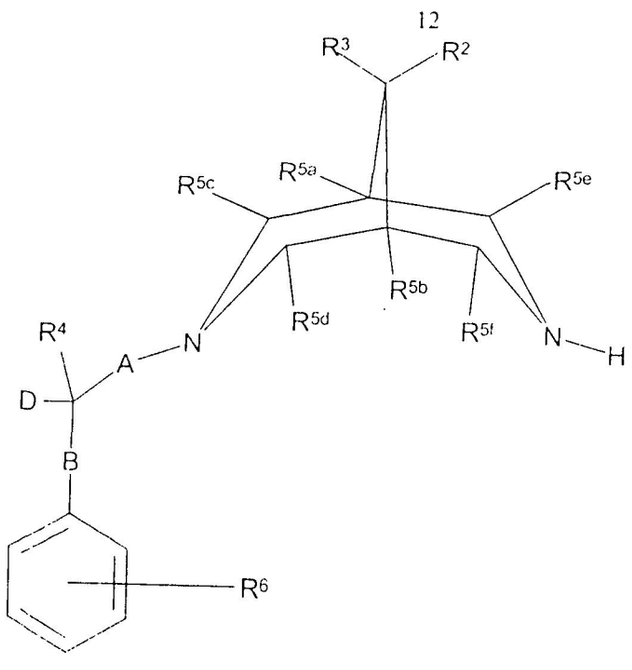
D representa H, OH, NH_2 ó fenoxi (opcionalmente sustituido rn rl anillo fenílico con uno ó más grupos alcoxi C_{1-3}).

Entre los compuestos preferidos acordes con la presente invención se incluyen aquellos de los Ejemplos que se describirán más adelante.

Preparación

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

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



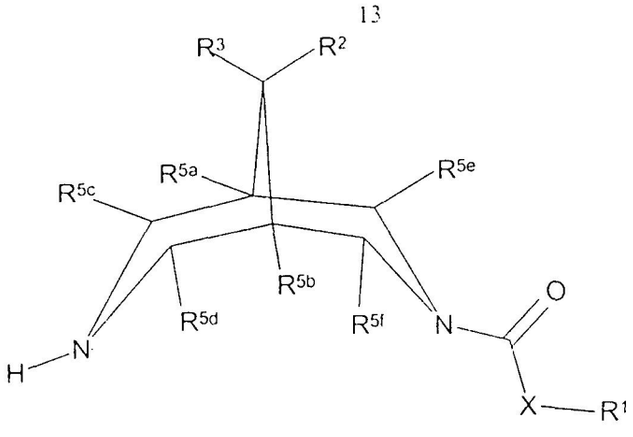
II

en donde R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula III,

$$R^1XC(O)L^1 \qquad III$$

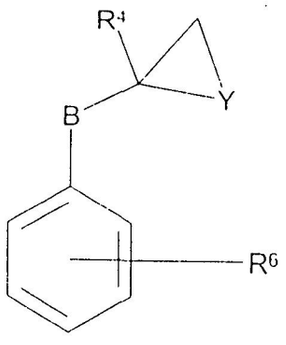
en donde L^1 representa un grupo desprendible, tal como Hal, imidazolil $-OC(O)XR^1$, Hal representa Cl, Br ó I, y R^1 y X corresponden a lo previamente difinido, por ejemplo a temperatura ambiente o un superior en presencia de una base apropiada (v.g., NaOH acuoso, K_2CO_3 ó trietilamina) y un solvente orgánico apropiado (v.g., CH_2Cl_2, THF, acetonitrilo, tolueno, o mezclas de tales solventes);

b) para compuestos de fórmula I en los cuales A representa CH_2 CH_2 y D representa -OH ó $-N(H)R^{10}$, en donde R^{10} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,

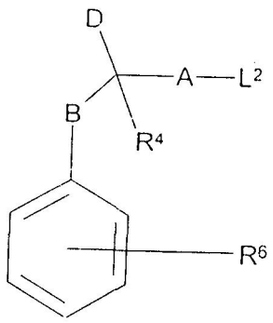


V

en donde Y representa O ó $N(R^{10})$ y R^4, R^6, R^{10} 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);

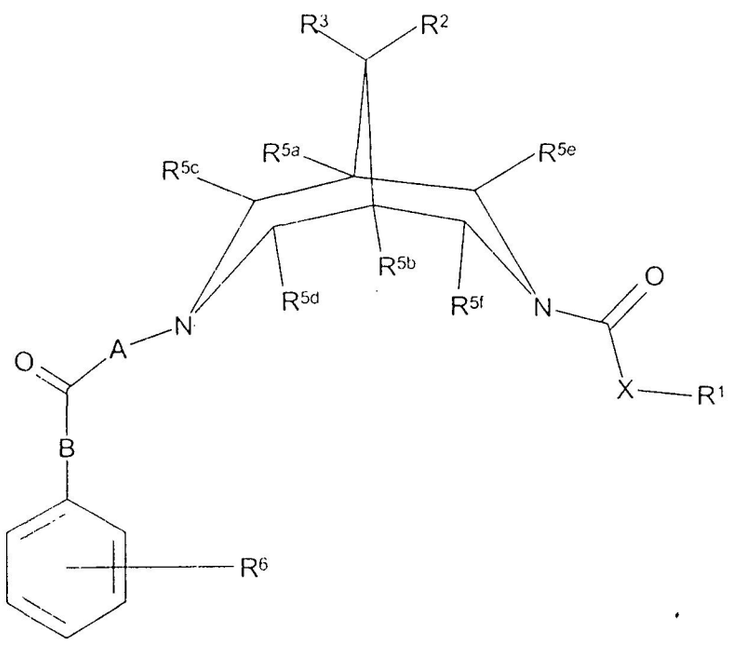
(c) reacción de un compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde L^2 representa un grupo desprendible (v.g., mesilato, tosilato ó Hal en donde Hal corresponde a lo previamente definido) y R^4, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., entrel 35°C y la temperatura de reflujo) en presencia de una base apropiada (e.g. trietilamina ó K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo ó dimetilsulfóxido);

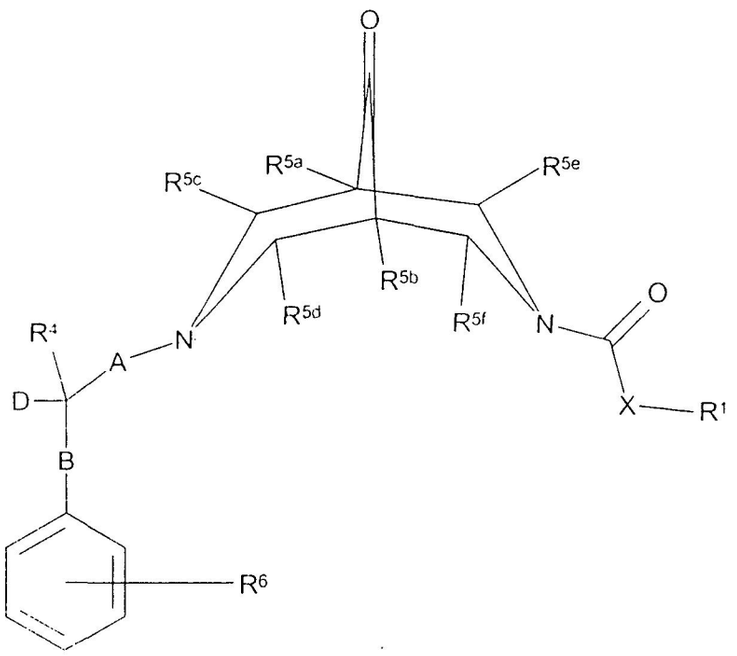
(d) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa H ó OH y R representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido, en presencia de un agente reductor apropiado y bajo condiciones apropiadas de reacción; por ejemplo, para la formación de compuesto de fórmula I en los cuales D representa -OH, la reducción pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción moderadas en presencia de e.g. borohidruro de sodio y un solvente orgánico apropiado (v.g., THF); y para la formación de compuestos de fórmula I en los cuales D representa H, la reducción puede llevarse a cabo activando el grupo C=O relevante 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);

(e) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y R^3 son ambos H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B, D y X corresponden a lo previamente definido, y en donde el grupo C=O que sirve de cabeza de puente puede activarse 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 de cadena corta); cuando se activa el grupo

C=O, 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 pueden 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);

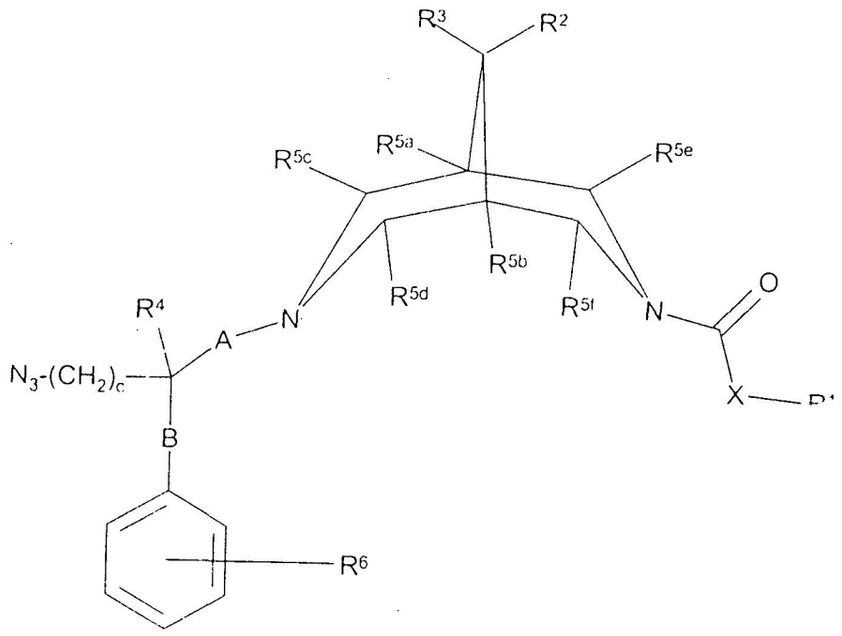
(f) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 representa H ó OH y el otro representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VIII, previamente ya definida, en presencia de un agente reductor moderado, e.g. borohidruro de sodio, y un solvente orgánico apropiado (v.g., alcohol alquílico de cadena corta tal como metanol ó etanol);

(g) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 corresponde a lo previamente definido 1, acoplamiento de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 (según sea apropiado) representan OH, con un compuesto de fórmula VIIIA,

$$R^8CO_2H \qquad \text{VIIIA}$$

en donde R^8 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (v.g., 25°C) en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (v.g., 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbo-diimida), un catalizador apropiado (v.g., 4-dimetilaminopiridina) y un solvente orgánico inerte respecto de la reacción (v.g., THF);

h) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-(CH_2)_cNH_2$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula IX,



IX

en donde c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(h) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(R^{11})C(O)NH(R^{17})$, en donde R^{11} y R^{17} corresponden a lo previamente definido, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{20}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, excepto que no represente $C(O)R^{20}$ en donde R^{20} corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula X,

$$R^{17}N=C=O \qquad X$$

en donde R^{17} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (v.g., 25°C) en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., benceno):

j) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa $-NH_2$, con la diamida del ácido oxálico; por ejemplo a una temperatura entre -10 y 25°C en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (v.g., 1-(3-dimetilaminopropil)-3 etilcarbodiimida), un agente activador apropiado (v.g., 1 hidroxibenzotriazol), una base apropiada (v.g., trietilamina) y un solvente orgánico inerte respecto de la reacción (v.g., DMF);

(k) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(R^{11})C(O)R^{18}$, en donde R^{11} y R^{18} corresponden a lo previamente definido, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{20}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en la cual D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} corresponde a lo previamente definido excepto que no represente $C(O)R^{20}$, con un compuesto de fórmula XI,

$$R^{18}C(O)R^{x} \qquad XI$$

en donde R^{x} representa un grupo desprendible apropiado tal como alcoxi C_{1-4}, Hal (v.g., Cl, Br) ó p-nitrofenil y R^{18} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia solvente apropiado (v.g., metanol ó DMSO) y (según sea apropiado) una base apropiada (e.g. K_2CO_3 ó TEA);

(l) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(H)R^{10}$ y R^{10} corresponde a lo previamente definido, excepto que no represente H ni $-C(NH)NH_2$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en donde D representa $-NH_2$, con un compuesto de fórmula XIA,

$$R^{10a}L^{1} \qquad XIA$$

en donde R^{10a} representa R^{10} y R^{10} corresponde a lo previamente definido, excepto que no represente H ni $-C(NH)NH_2$ y L^1 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria;

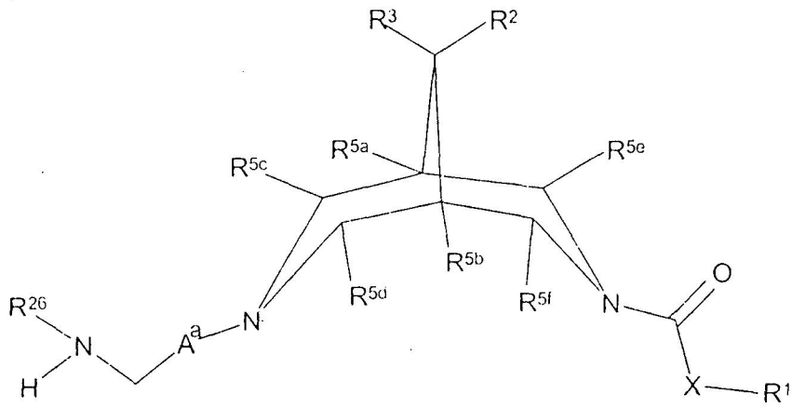
(m) para compuestos de fórmula I los cuales sean derivados N-óxido formados en el nitrógeno de la bispidina, oxidación del correspondiente nitrógeno de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I; en presencia de un agente oxidante apropiado (v.g., ácido *m*-cloroperbenzoico), por ejemplo a 0°C en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DCM);

(n) para compuestos de fórmula I que sean derivados de sales de amonio cuaternario con grupos alquil C_{1-4}, en los cuales el grupo alquil va ligado 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,

$$R^aHal \qquad XII$$

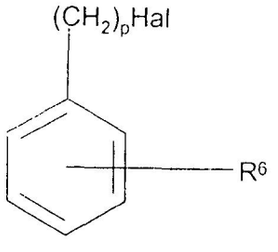
en donde R^a representa alquil C_{1-4} y Hal corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DMF), seguida por una purificación (usando HPLC) en presencia de una fuente de contraiones apropiada (v.g., NH_4OAc) ;

(o) para compuestos de fórmula I en los cuales D y R^4 son ambos H, A representa alquileno C_{1-6}, B representa $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ y R^{26} y p corresponden a lo previamente definido, 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^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, R^{26} y X corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XIV,



XIV

en donde R^6, y p y Hal corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a 40°C en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo);

(p) reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XV,

$$R^1XH \qquad XV$$

en donde R^1 y X concuerdan con lo definido en la Reivindicación 1, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol; por ejemplo sometiendo a reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., THF);

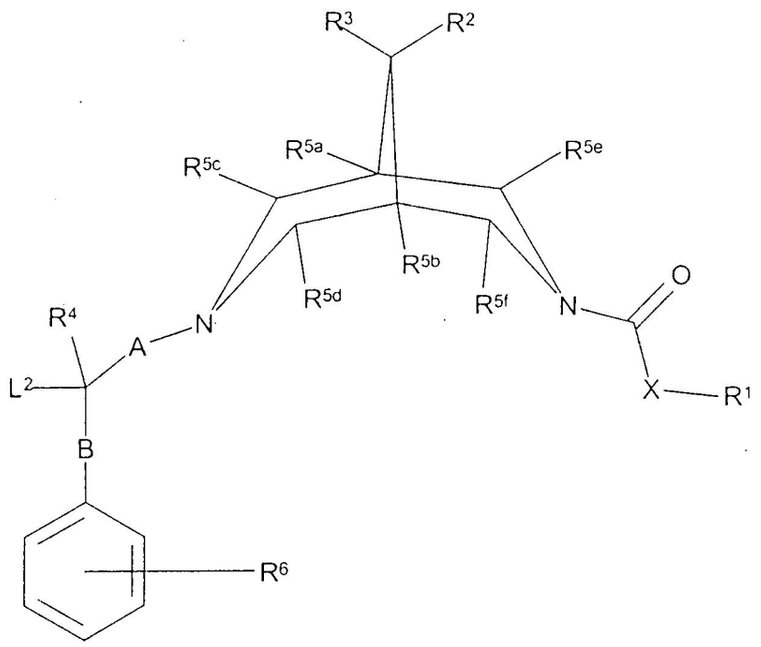
(q) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I, en el cual D representa OH con un compuesto de fórmula XVI,

$$R^{9a}OH \qquad XVI$$

en donde R^{9a} representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido, ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, y en donde d y Het^2 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente (e.g 25°C) y la temperatura de reflujo, bajo condiciones del tipo de la reacción de Mitsunobu (i.e. en presencia de v.g., trifenilfosfina, un derivado azodicarboxilato (e.g. 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) y un solvente orgánico apropiado (e.g. diclorometano)),

(r) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó

$-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula XVII,



XVII

en donde L^2 corresponde a lo previamente definido y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A y B corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de formula XVI 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 (e.g. dimetilsulfóxido ó DMF));

(s) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa $C(O)R^{12}$ y R^{12} concuerda con lo definido anteriormente, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en la cual D representa OH, con un compuesto de fórmula XVIII,

$$R^{12}CO_2H \qquad \text{XVIII}$$

en donde R^{12} corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente (v.g., 25°C) en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (v.g., 1-(2-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), un catalizador apropiado (v.g., dimetilaminopiridina) y un solvente orgánico inerte respecto de la reacción (v.g., THF);

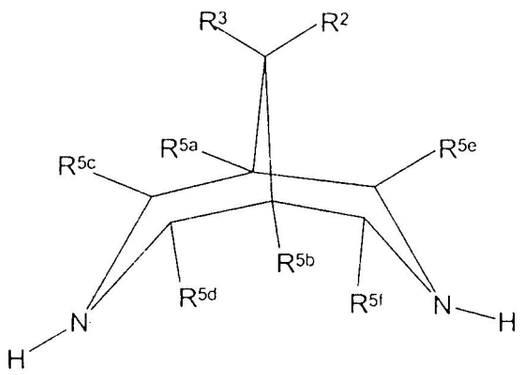
(t) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 ó ambos representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ en el cual uno entre R^{7d} y R^{7b} ó ambos representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 representan $N(R^{7a})R^{7b}$ (según sea apropiado) en donde R^{7a} y/o R^{7b} (según sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula XVIIIA,

$$R^{7c}L^1 \qquad \text{XVIIIA}$$

en donde R^{7c} 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

(u) conversión de un sustituyente R^6 en otro usando técnicas bien conocidas por los expertos en este campo de la industria.

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



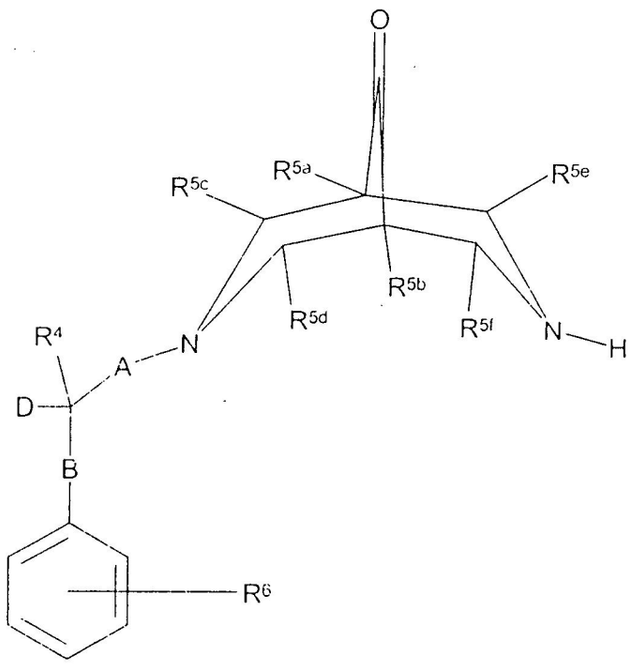
XIX

en donde R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, corresponden a lo previamente definido con un compuesto de fórmula VI previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes en el presente documento para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso).

Los compuestos de fórmula II en los cuales A representa CH_2 y D representa OH ó $N(H)R^{10}$ pueden prepararse por reacción de un

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

Compuestos de fórmula II en los cuales R^2 y R^3 son ambos H pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XX,



XX

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente difinido, y en los cuales el grupo C=O puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, por ejemplo como se describió antes en el presente documento par la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (e) del proceso).

Pueden prepararse compuestos de fórmula II en los cuales R^2 representa OH y R^3 representa alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido, por reacción de un compuesto de fórmula XX, ó un derivado protegido de éste, con un compuesto de fórmula XXI,

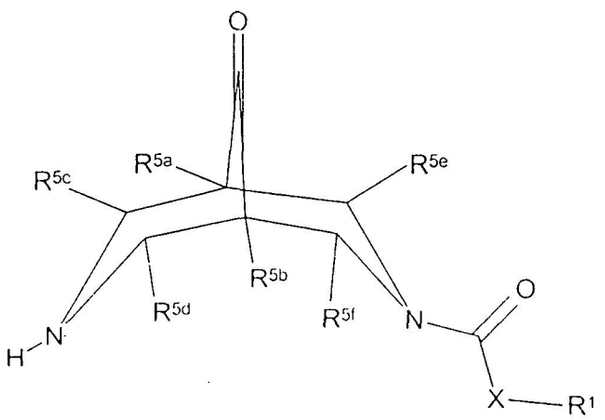
$$R^{3a}MgHal \qquad XXI$$

en donde R^{3a} representa alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido ó terminado con uno o más grupos ciano) y Hal corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre –25°C y la temperatura ambiente en presencia de un solvente apropiado (v.g., dietil éter).

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XIX, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula III previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso).

Los compuestos de fórmula IV pueden alternativamente prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XIX, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XV, también previamente definida, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (p) del proceso).

Los compuestos de fórmula IV en los cuales R^2 y R^3 representan H pueden alternativamente prepararse por reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XXII,



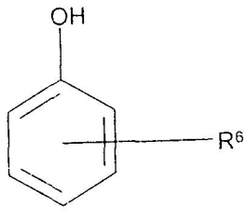
XXII

en donde R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, y X corresponden a lo previamente definido y en los cuales el grupo C=O que sirve de cabeza de puente puede activarse usando un agente apropiado, tal como tosilhidrazina, por ejemplo como se describió para la preparación de compuestos de fórmula I (paso (e) del proceso).

Compuestos de fórmula IV en los cuales uno ó más entre R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, y/o R^{5f}, representan alquil C_{1-3}, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula IV en donde R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, y/o R^{5f} (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 frente a la reacción (v.g., THF).

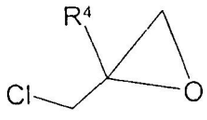
Los compuestos de fórmula V pueden prepararse siguiendo técnicas las cuales son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, aquellos compuestos de fórmula V en los cuales:

(1) B representa $-CH_2O-$ e Y representa O, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXIII,



XXIII

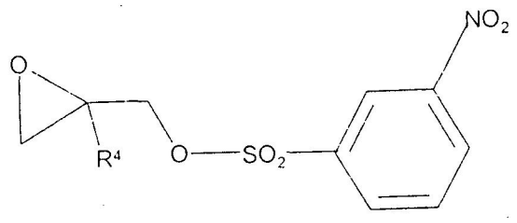
en donde R^6 corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XXIV,



XXIV

en donde R^4 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., entre 60^0C 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), ó como se describa de otra forma en el estado anterior de la técnica;

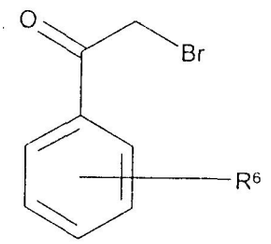
(2) B representa $-CH_2-O-$ e Y representa O pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XXIII, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXV,



XXV

en donde R^4 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y una temperatura elevada (v.g., 40°C) en presencia de una base apropiada (v.g., K_2CO_3 ó etóxido de potasio) y un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo ó DMF);

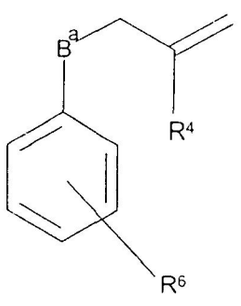
(3) B representa un enlace sencillo, Y representa O y R^4 representa H, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

en donde R^6 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura de −15°C y la 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 del 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);

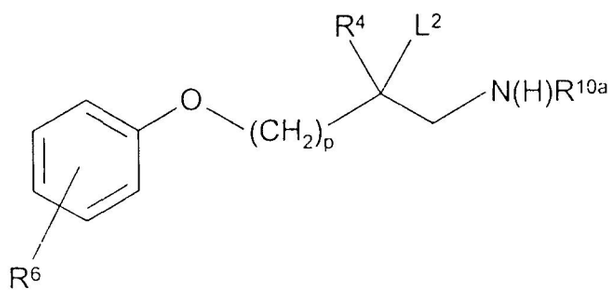
(4) B representa alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)-N(R^{26})-$, $-(CH_2)_p(SO)_2-$ ó $-(CH_2)_pO-$ (en estos tres últimos grupos p representa 1, 2, 3 ó 4) y Y representa O, pueden prepararse por oxidación de un compuesto de formula XXVII,



XXVII

en donde cual B^a representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-3}, $-(CH_2)_{p-1}N(R^{26})-$, $-(CH_2)_{p-1}S(O)_2-$ ó $-(CH_2)_{p-1}O-$ (en estos tres últimos grupos p representa 1, 2 3 ó 4) y R^{26} corresponde a lo previamente definido, en presencia de un apropiado agente oxidante (v.g., ácido *m*-cloroperbenzoico), por ejemplo sometiendo a reflujo en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., diclorometano); ó

(5) B representa $-(CH_2)_pO-$, Y representa $N(R^{10})$ y R^{10} representa $-C(O)OR^{15a}$ ó $-C(O)OR^{19}$, pueden prepararse por ciclización de un compuesto de fórmula XXVIIA,

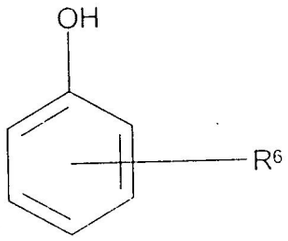


XXVIIA

en donde R^{10a} representa $-S(O)_2R^{15a}$ ó $-C(O)OR^{19}$ y p, R^4, R^6, R^{15a}, R^{19} 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) y 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 ácido de tetrabutilamonio).

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

(1) B representa $-(CH_2)_pO-$, pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XXVIII,



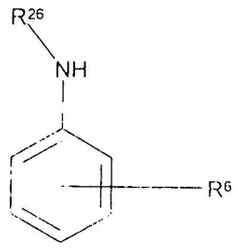
XXVIII

en donde R^6 corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XXIX,

$$L^4\text{-}(CH_2)_p\text{-}C(D)(R^4)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XXIX}$$

en donde L^4 representa un grupo desprendible apropiado (v.g., Hal) y Hal, p, R^4, A, D y L^2 corresponden a lo previamente definido;

(2) B representa -C(O)N(R^{26})- pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XXX,



XXX

en donde R^6 y R^{26} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XXXI.

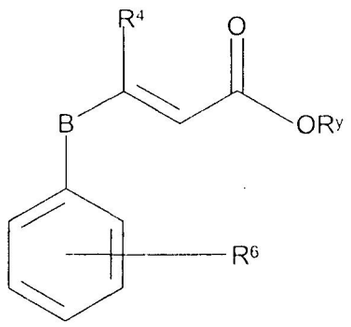
$$L^4\text{-}C(O)\text{-}C(D)(R^4)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XXXI}$$

en donde L^4, R^4, A, D y L^2 corresponden a lo previamente definido;

en ambos casos, bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula VI en los cuales A representa alquileno C_2 y D representa OR^9, en donde R^9 representa alquil $C_{1\text{-}6}$ opcionalmente

sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het opcionalmente sustituido pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XVI previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXXII,



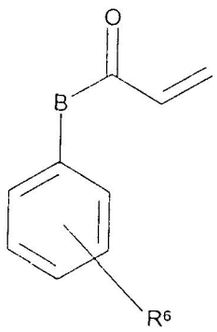
XXXII

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^4, R^6 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 una base apropiada (v.g., K_2CO_3) y un solvente orgánico apropiado (v.g., 5 (acetonitrilo), a lo cual sigue la conversión del grupo funcional éster en un grupo L^2 (en donde L^2 corresponde a lo previamente definido), bajo condiciones bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmulas V y VI en los cuales B representa $-(CH_2)_pS(O)-$ ó $(CH_2)_pS(O)_2-$ pueden prepararse por oxidación de un correspondiente compuesto de fórmulas V ó VI (según sea apropiado) en donde B representa $-(CH_2)_pS-$, en donde p corresponde a lo previamente definido, en presencia de una cantidad apropiada de un agente oxidante apropiado (v.g., ácido *m*-cloroperbenzoico) y un solvente orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse de manera similar a como se hizo para los compuestos de fórmula I (véase por ejemplo, pasos (a), (b) ó (c) del proceso).

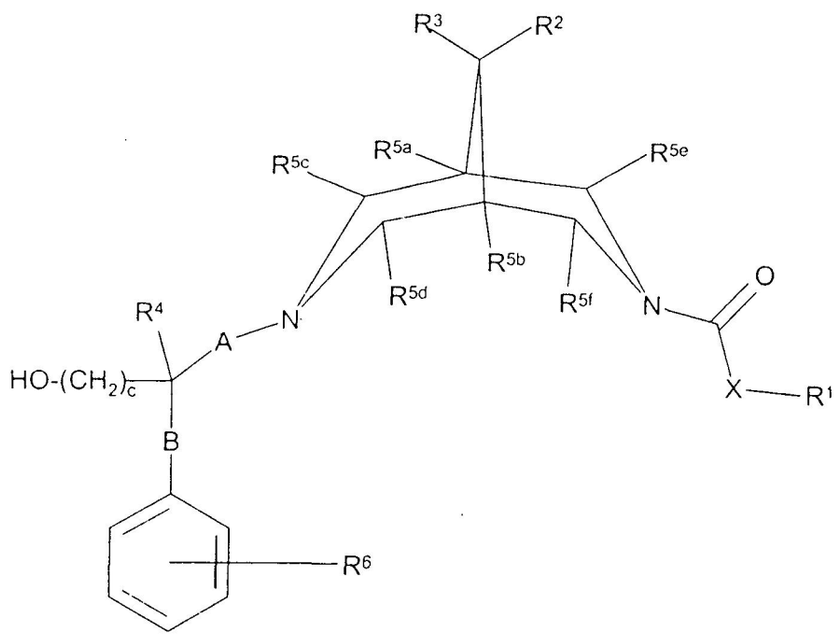
Alternativamente, se pueden preapar compuestos de fórmula VII en los cuales A representa alquileno C_2 por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXXIII,



XXXIII

en donde R^6 y B corresponden a lo previamente definido, por ejemplo, a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., etanol).

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula XXXIIIA,



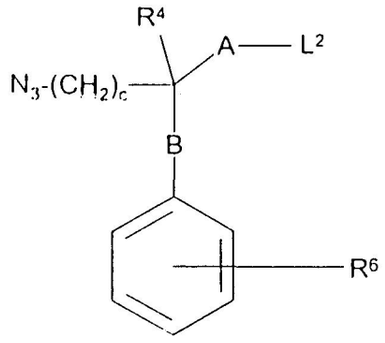
XXXIIIA

en donde c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A y B corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XXXIV,

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

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 (e.g. $NaHCO_3$)

Los compuestos de fórmula IX pueden alternativamente prepararse por reacción de un compuesto de fórmula IV previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXXIVA,



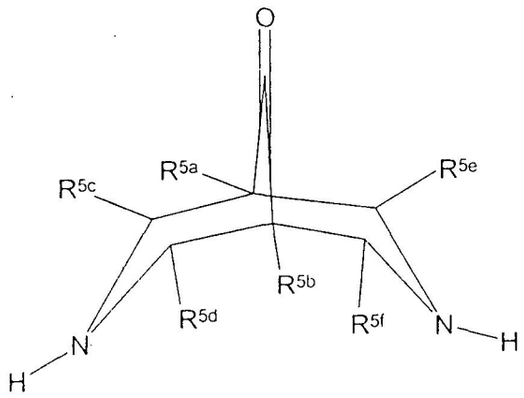
XXXIVA

en donde L^2, R^4, R^6, A, B y c corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I (paso (c) del proceso).

Pueden prepararse compuestos de fórmula XIII por remoción de una unidad benciloxicarbonil opcionalmente sustituida, a partir de (i.e. por desprotección) de un correspondiente compuesto de fórmula I en los cuales D y R^4 son ambos H y B representa $N(R^{26})C(O)O(CH_2)$-, A representa A^a y A^a tiene el significado previamente definido bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse por reemplazo del grupo OH de un correspondiente compuesto de fórmula I en los cuales D 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 XIX en los cuales R^2 y R^3 son ambos H pueden be prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXXV,



XXXV

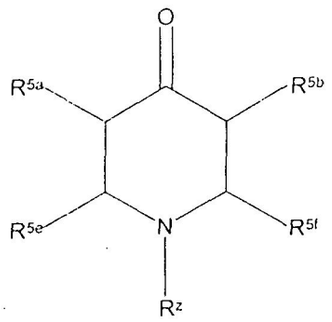
en donde R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} corresponden a lo previamente definido, bajo apropiadas condiciones (por ejemplo condiciones tales como aquellos descritas con respecto a la preparación de compuestos de fórmula I (paso (e) del proceso)).

Los compuestos de fórmula XIX en los cuales R^2 representa OH y R^3 representa R^{3a} pueden prepararse por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula XXXV previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXI tales como los previamente definidos, bajo apropiadas condiciones (por ejemplo condiciones tales como aquellos descritas para la producción de compuestos de fórmula II en donde R^2 representa OH y R^3 representa R^{3a}).

Los compuestos de fórmula XXXIIIA pueden prepararse de manera análoga a lo previsto para los correspondiente compuestos de fórmula I.

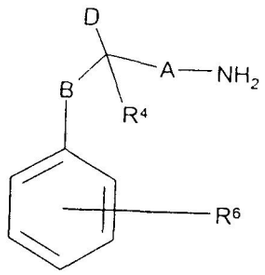
Los compuestos de fórmula XXXIVA pueden prepararse de manera análoga a lo previsto para los compuestos de fórmula IX (i.e. a partir del correspondiente alcohol que incluya un grupo$(CH_2)_cOH$).

Los compuestos de fórmulas VIII, XX, XXII y XXXV (en los cuales, en todos los casos, R^{5c} y R^{5d} son ambos H) pueden prepararse de manera ventajosa, por reacción de un compuesto de fórmula XXXVI,



XXXVI

en donde R^7 representa H ó -C(O)XR^1 y R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, corresponden a lo previamente definido, ó un derivado protegido de éste, con (según sea apropiado) ya sea (1) un compuesto de fórmula XXXVII,



XXXVII

ó un derivado protegido de éste, en donde R^4, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido, ó (2) NH_3 (ó un derivado protegido (v.g., con bencil) de éste), en todos los casos en presencia de un formaldehido (v.g., una fuente apropiada de formaldehido, tales como paraformaldehido ó una solución de formalina).

La formación de compuestos de fórmulas VIII, XX, XXII y XXXV puede llevarse a cabo de dicha 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_{1-4}, especialmente ácido acético).

Los expertos también podrán apreciar que este proceso puede también emplearse para preparar compuestos de fórmula I en los cuales R^{5c} y R^{5f} son H, y R^{5c} y/o R^{5d} son diferentes a H, por ejemplo mediante:

(i) reacción de un compuesto de fórmula XXXVI en donde R^z representa –(O)XR^1 R^{5c} y/o R^{5f} es/son diferentes a H con, por ejemplo, bencilamina ó un derivado de éste;

(ii) remoción de la unidad $-C(O)XR^1$;

(iii) reacción en el nitrógeno libre de la bispidina del compuesto resultante con un compuesto de fórmula VI, 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 XV, previamente ya definidas,

bajo condiciones bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria incluyendo aquellas antes 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^2/R^3 deseados.

Los compuestos de fórmula XXXVII son bien conocidos en la literatura o pueden obtenerse fácilmente usando técnicas ya conocidas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXXVII en donde D representa -OH, R^4 representa H y A representa CH_2, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula V en los cuales R^4 representa H con hidróxido de amonio bajo condiciones las cuales son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmulas III, VIIIA, X, XI, XIA, XII, XIV, XV, XVI, XVIII,. XVIIIA, XXI, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIIA, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV y XXXVI, 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 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., grupos metil- y etilcarboniloxi). Entre los grupos protectores apropiados para el grupo funcional amina 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 mas 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 las protección de los grupos (si hay luga 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 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 si 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 prescursores de drogas de compuestos de fórmula I.

Quedan incluidos dentro del alcance de la invención, todos los prescursores 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, (b) un compuesto de fórmula IV previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste; (c) un compuesto de fórmula VIII previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste; (d) un compuesto de fórmula XX previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste; y (e) un compuesto de fórmula XXII previamente ya definida, o 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 farmacológicas – 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 Mingograph 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 an 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 experimentos 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}).

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 model 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.

Ejemplo 1

tert-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(i) 3,7-Dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597.

(ii) 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** (1976) 1593-1597, pero utilizando 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (proveniente del paso (i) anterior) en lugar de N-bencil-N'-metilbispidona.

(iii) 3-Bencil-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonano

Una solución de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (ii) anterior; 97 g; 6,4 mmol) en etanol acuoso (95%) se hidrogenó sobre Pd 5% /C a 1 atmósfera. El análisis mediante TLC indicó que la reacción se había completado. El catalizador se removió mediante filtración a través de un pad de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título con rendimiento cuantitativo.

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

(iv) *tert*-Butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó lentamente di-*tert*-butil dicarbonato a una solución de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (iii) anterior; 60 g; 277 mmol) en THF (600 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (según lo indicó el análisis mediante TLC). Luego el solvente se removió bajo presión

reducida para producir con rendimiento cuantitativo el compuesto del sub-título.

(v) *tert*-Butil 7-bencil-2-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregaron la N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,98 g; 8,4 mmol) y subsecuentemente *s*-BuLi en ciclohexano (8,46 mL; 1,3 M; 11,0 mmol) a una solución enfriada (-70^{0}C), agitada, de *tert*-butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iv) anterior; 2,65 g 8,4 mmol) en THF (17 mL) bajo una atmósfera inerte (N_2). Luego la mezcla de reacción se dejó que alcanzara una temperatura de -40 °C, a cuya temperatura se agitó durante 1 h. La temperatura se disminuyó nuevamente a -70 °C, y se agregó una solución de dimetil sulfato (1,64 g; 13,0 mmol) en THF (5 mL). La temperatura se dejó que alcanzara la temperatura ambiente antes de que el solvente se evaporara y el residuo se particionó entre dietil éter y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se concentró y se pasó por cromatografía de columna (CH_2Cl_2:MeOH; 40:1) para producir así el compuesto del sub-título con un rendimiento del 30%.

(vi) *tert*-Butil 7-bencil-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento del 65 % siguiendo el procedimiento descrito en el paso (v) anterior, utilizando *tert*-butil 7-bencil-2-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (v) anterior) en lugar de *tert*-butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato.

(vii) *tert*-Butil 2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en el paso (iii) anterior, utilizando *tert*-butil 7-bencil-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (vi) anterior) en lugar de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(viii) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75 % (después de purificación mediante cromatografía de columna) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2(iii), utilizando *tert*-butil 2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano3-carboxilato (proveniente del paso (vi) anterior) en lugar de 3-bencil-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

FAB-MS: m/z = 430.0 $(M + H)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 18.75, 21.04, 28.32, 28.57, 35.38, 36.91, 51.37. 53.24, 55.69, 59.31, 61.03, 62.19, 66.18, 71.85, 79.09, 104.32, 116.23, 119.76, 134.83, 156.62, 163.26

Ejemplo 2

tert-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(i) 4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo

Se agregaron Epiclorohidrina (800 mL) y K_2CO_3 (414 g) a una solución agitada de *p*-cianofenol (238 g) en 2,0 L de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera inerte durante 2 h antes de filtrar estando aún caliente. El filtrado resultante se concentró para obtener un aceite claro. Este se cristalizó a partir de di-isopropil éter para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 75%.

(ii) 3-Bencil-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

Se agregó acetato de etilo (10 mL) saturado en HCl a una solución agitada de *tert*-butil 7-bencil-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del Ejemplo 1(vi) anterior; 1,04 g; 3,01 mmol) en acetato de etilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en EtOH y se pasó a través de una resina de intercambio iónico (Amberlyst® IRA 400), se concentró y luego

se liofilizó para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento cuantitativo.

(iii) 3-Bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-diametil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano; Diastereoisómeros 1 y 2

Una mezcla de 3-bencil-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (ii) anterior; 11,1 g; 45,5 mmol) y 4-(2-oxiranilmetoxi)-benzonitrilo (proveniente del paso (i) anterior; 7,97 g; 45,5 mmol) en IPA-agua (44 mL; 9:1) se agitó a 60^0C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se re-disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó primero con salmuera y después con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La mezcla cruda estaba constituida por 4 diastereoisómeros (una mezcla de 2 pares diastereoméricos). Los pares diastereoméricos se separaron mediante cromatografía sobre sílica (DCM con 10% de NH_3 saturado/MeOH).

(iv) 3-[3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2,4-dimetil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano; Diastereoisómeros 1 y 2

Se preparó el par de compuestos del sub-título con un rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iii), utilizando el par diastereomérico del 3-bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (par proveniente del paso (iii) anterior) en lugar de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(v) *tert*-Butil 7-[3-(cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; Diastereoisómero 1

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iv), pero utilizando 3-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]- nonano (Diastereómeros 1 proveniente del paso (iv) anterior) en lugar de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

FAB-MS: m/z = 429,9 $(M + H)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 11.13, 19.52, 28.15, 28.49, 34.46, 35.89, 44.80, 48.86, 53.27, 54.98, 61.15, 70.04, 70.72, 79.65, 103.87, 115.33 119.15, 133.81, 156.23, 162.15

(vi) *tert*-Butil 7-[3-(cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; Diastereoisómeros 2

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iv), pero utilizando 3-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano (Diastereoisómeros 2 proveniente del paso (iv) anterior) en lugar de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

FAB-MS: m/z = 429,7 $(M + H)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 10.10, 19.68, 27.67, 28.69, 34.73, 36.01, 44.99, 48.92, 51.25, 52.56, 54.72, 65.01, 71.09, 79.49,103.97, 115.44, 119.24, 33.88, 155.56, 162.26

Ejemplo 3

tert-Butil 7-[3-(cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonano-3-carboxilato

i) 3-Bencil-6-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2(ii) anterior, pero utilizando *tert*-butil 7-bencil-2-metil-3,7diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (Ejemplo 1 (v) anterior) en lugar de *tert*-butil 7-bencil-2,4-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato.

(ii) 3-Bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diaza biciclo[3.3.1]nonano

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2(iii) anterior, pero utilizando 3-bencil-6-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (i) anterior) en lugar de 3-bencil-6,8 dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(iii) 3-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2-metil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iii) anterior, utilizando 3-bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)3-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (ii) anterior) en lugar de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

iv) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo (iv) anterior, pero utilizando 3-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (iii) anterior) en lugar de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

FAB-MS: m/z = 415,8 $(M + H)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 19.45, 28.55, 29.31, 33.77, 36.13, 44.54, 47.65, 57.32, 58.77, 59.84, 60.71, 62.28, 64.98, 70.48, 79.53, 103.96, 115.38, 119.17, 133.86, 155.42, 162.08

Ejemplo 4

tert-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

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

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento del 90% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2(i) anterior, pero utilizando *(R)*-(-)-epiclorohidrina.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 44.4, 49.7, 69.0, 104.6, 115.3, 119.0, 134.0, 161.6.

(ii) 3-Bencil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano; Diastereoisómeros 1 y 2

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2(iii) anterior, utilizando 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo (proveniente del paso (i) anterior) en lugar de 4-(2-oxiranilmetoxi)benzonitrilo, para obtener así un par de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía columna sobre sílica (DCM y 10% NH_3 saturado. MeOH).

(iii) 3-[(2*S*)-3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2,4-dimetil-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]nonano; Diasteroisómeros 1 y 2

Los compuestos del sub-título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(iii) anterior, pero utilizando 3-bencil-7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropill-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano (Diastereoisómeros 1 y 2 provenientes del paso (ii) anterior) en lugar de 3-bencil-7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(iv) *tert*-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; Diastereoisómeros 1

Se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iv) anterior, utilizando 3-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (diastereoisómeros 1 provenientes del paso (iii) anterior) en lugar de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3 3.1]nonano.

ESI-MS: m/z = 429,9 $(M + H)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 10.09, 19.66, 27.67, 28.69, 34.72, 36.03, 44.99, 48.91, 51.24, 52.55, 54.71, 65.01, 71.09, 79.48, 103.96, 115.44. 119.23, 133.87, 155.56, 162.26

(v) *tert*-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-6,8-dimetil-3,7-diazabicic1o[3.3.1]nonano-3-carboxilato; Diastereoisómeros 2

Se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iv) anterior, utilizando 3-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-2-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (distereoisómeros 2 provenientes del paso (iii) anterior) en lugar de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

ESI-MS: m/z 429,8 $(M + H)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 11.22, 19.59, 27.33, 28.57, 34.54, 35.98, 44.90. 48.94, 53.35, 55.14, 61.29, 70.16, 70.76, 79.75, 103.97, 115.37, 119.23, 133.90, 155.51, 162.20

Ejemplo 5

Los compoestos de los Ejemplos 1 a 4 anteriores se sometieron a prueba en la Prueba A anteriormente descrita, y se encontró que todos exhibían valores de D_{10} superiores a 6,0.

Abreviaturas:

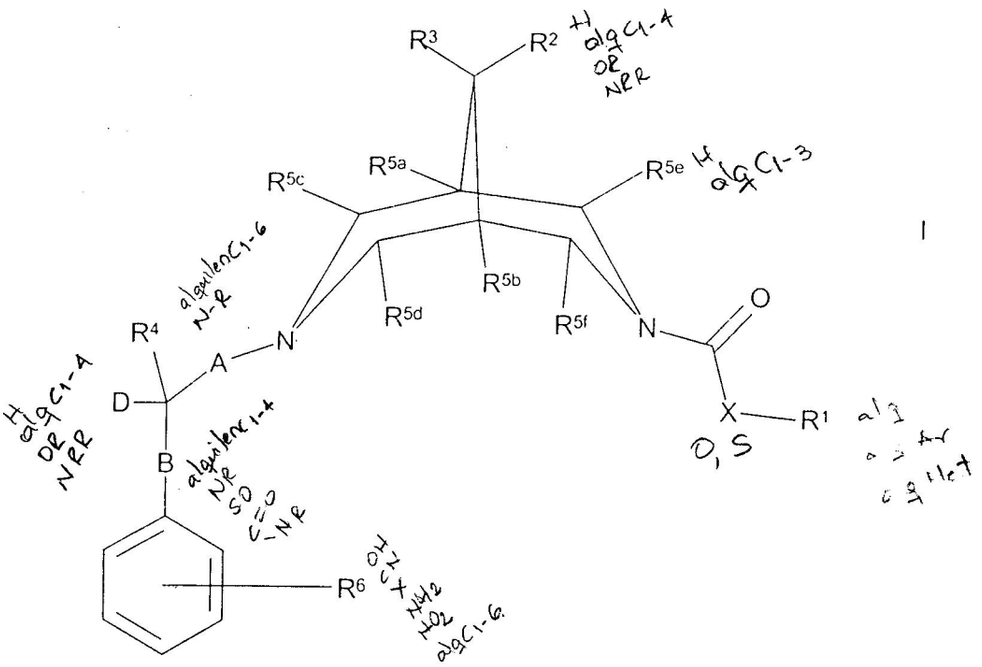
AcOH	=	ácido acetico
ADDP	=	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
ac.	=	acuosa(o)
atm.	=	atmósferas
CBz	=	benziloxicarbonil
CDI	=	carbonil diinçmidazol
Bu	=	butil
DCM	=	diclorometano
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
Et	=	etil
EtOAc	=	acetato de etilo
EtOH	=	etanol
ESI	=	Interface de electrospray
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 representa alquil C_{1-12}, $-(CH_2)_a$-aril, ó $-(CH_2)_a$-Het^1 (todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

a representa 0, 1, 2, 3, ó 4;

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

X representa O ó S;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} independientemente representan H ó alquil C_{1-3};

R^2 y R^3 independientemente representan H, alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano), OR^7, $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ ó juntos forman $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$,

R^7 y R^8 independientemente representan H, alquil C_{1-6} ó $(CH_2)_b$-aril (estos dos últimos grupos 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});

R^{7a} y R^{7b} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

b representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^4 representa H ó alquil C_{1-6};

D representa H, alquil C_{1-4}, $-OR^9$, ó $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

R^9 representa H, alquil C_{1-6}, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_d$-aril ó $-(CH_2)_d$-Het^2 (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, halo, ciano, nitro, alquil C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{14}$ y/o $-N(H)S(O)_eR^{15}$);

R^{10} representa H, alquil C_{1-6}, $-(CH_2)_f$-aril, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{15a}$, $-[C(O)]_gN(R^{16})(R^{17})$, $-C(O)R^{18}$ ó $-C(O)OR^{19}$;

e representa 0, 1 ó 2;

g representa 1 ó 2,

R^{11} representa H, alquil C_{1-6}, $-C(O)R^{20}$ ó $-(CH_2)_h$-aril (éste último grupo opcionalmente sustituido y/o terminado (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20} independientemente representan H, alquil C_{1-6}, Het^3 ó $-(CH_2)_j$-aril (estos tres últimos grupos van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^5 y R^{15a} independientemente representan alquil C_{1-6}, aril ó $-(CH_2)_k$-aril (todos los cuales van opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

c, d, f, h, j y k independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

Het^2 y Het^3 independientemente representan un anillo heterocíclico de cinco a diez 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^6 representa uno ó más sustituyentes opcionales seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} (opcionalmente terminado con $N(H)C(O)OR^{20a}$), alcoxi C_{1-6}, $-C(O)N(H)R^{21}$, $-NHC(O)N(H)R^{22}$, $-N(H)S(O)_2R^{23}$ y/o $-OS(O)_2R^{24}$;

R^{21} y R^{22} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^{20a}, R^{23} y R^{24} independientemente representan alquil C_{1-6};

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{25})(CH_2)_m$-,

$-O(CH_2)_m-$ ó $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_m$ va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina y los cuatro últimos grupos mencionados van opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos -OH);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$, $-(CH_2)_pO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_p-$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-C(O)N(R^{26})-$ (grupo éste último en donde el grupo -C(O)- va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ ó $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{26})$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4);

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

q representa 0, 1 ó 2;

R^{25} representa H, alquil C_{1-6} ó $C(O)R^{27}$;

R^{26} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{27} representa H, alquil C_{1-6}, Het^4 ó $-(CH_2)_r$-aril (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno ó más sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

Het^4 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno ó más one heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también opcionalmente incluye uno ó más sustituyentes =O;

r representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que:

(a) R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} no todos simultáneamente representen H;

(b) R^{5a} y R^{5b} no representen alquil C_{1-3} cuando R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} repesentan todos H; y

(c) cuando D represente -OH ó $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ en el cual c representa 0, entonces

(i) A no representa $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ ni $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (en el cual n es 0); y/o

(ii) p no representa 0 cuando B represente $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$ ni $-(CH_2)_pO-$.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde R^1 representa $-(CH_2)_a$-fenil opcionalmente sustituido, en el cual a es 0, 1, 2 ó 3, ó alquil C_{1-8} opcionalmente sustituido, opcionalmente insaturado, lineal, ramificado ó cíclico, (éste último grupo puede también encontrarse interrumpido por un átomo de oxígeno).

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

4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^3 representa H.

5. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^4 representa H ó alquil C_{1-3}.

6. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{5a} y R^{5b} son ambos H ó ambos metil.

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones

precedentes, en donde R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} y R^{5f} independientemente representan H ó alquil C_{1-2}.

8. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^6 representa uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6} (grupo alquil que va opcionalmente terminado con un grupo $N(H)C(O)OR^{20a}$ (en el cual R^{20a} representa alquil C_{1-5})), ciano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{21}$ y/o $-N(H)S(O)_2R^{23}$.

9. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde X representa O.

10. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde A representa un enlace sencillo ó un alquileno C_{1-4} lineal ó ramificado (grupo éste que va opcionalmente interrumpido por O).

11. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_pO-$ ó $-(CH_2)_pN(R^{26})-$ (en estos dos últimos casos, p es 1, 2 ó 3).

12. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde D representa H, OR^9 (en el cual R^9 representa H, alquil C_{1-3} ó fenil opcionalmente sustituido) ó $N(H)R^{10}$ (en el cual R^{10} representa H ó alquil C_{1-4}).

13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 en co-mezcla con un auxiliar de formulación, diluente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

15. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para uso como un producto farmacéutico.

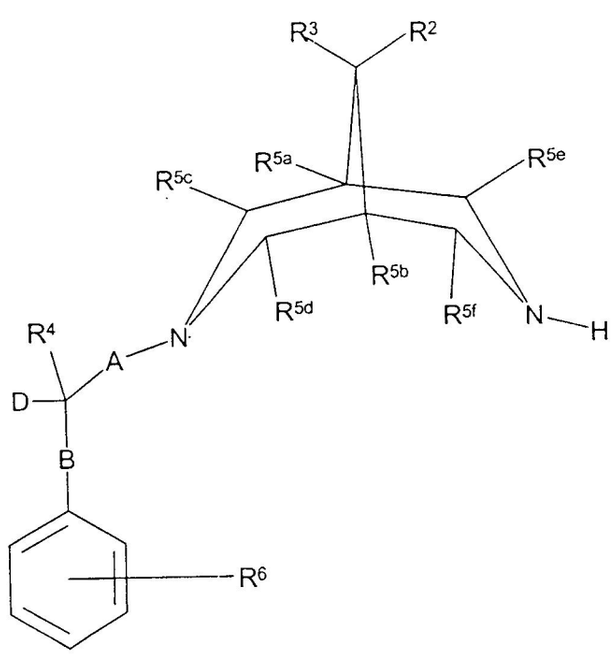
16. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

17. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para ser usado como ingrediente activo en la manufactura de un medicamento para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

18. Compuesto acorde con la Reivindicación 17, en donde la arritmia es una arritmia atrial o una ventricular.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I previamente definida en la Reivindicación 1, proceso que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



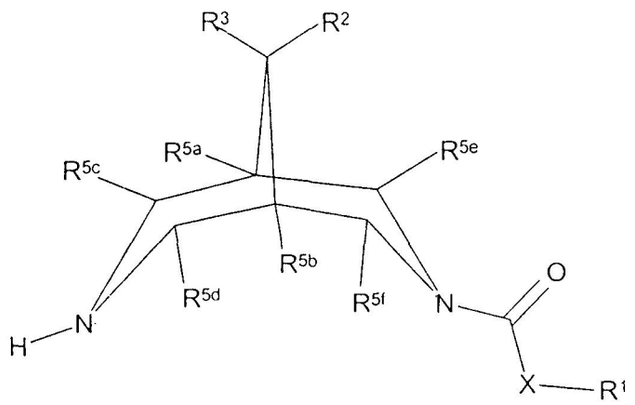
II

en donde R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,

$$R^1XC(O)L^1 \qquad \text{III}$$

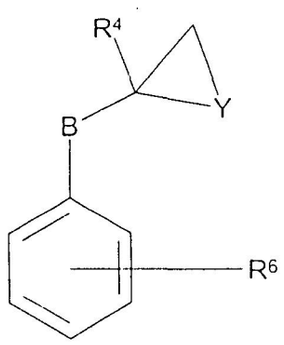
en donde L^1 representa un grupo desprendible y R^1 y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(b) para el caso de compuestos de fórmula I en los cuales A representa CH_2 y D representa -OH ó $-N(H)R^{10}$, en donde R^{10} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

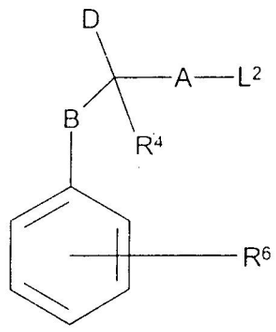
en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



V

en donde Y representa O ó N(R^{10}) y R^4, R^6, R^{10} y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

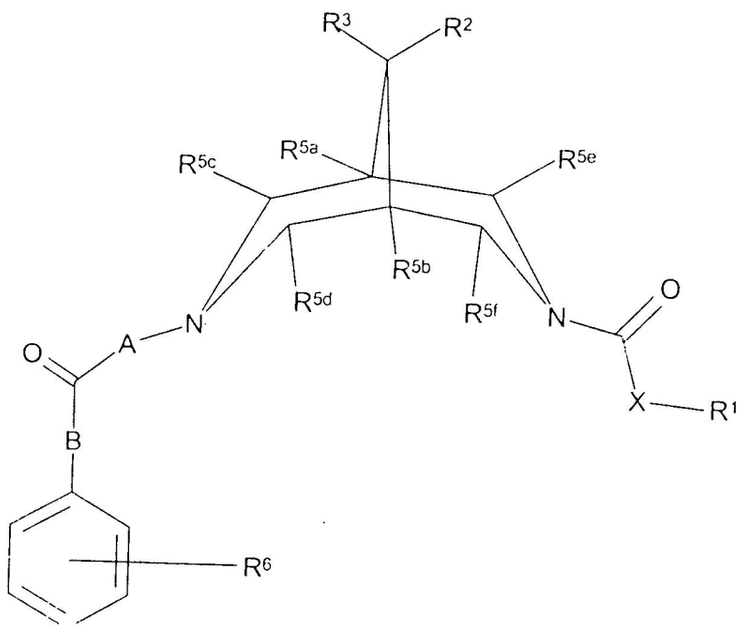
(c) reacción de un compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde L^2 representa un grupo desprendible y R^4, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(d) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa H ó OH, y R^4 representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,

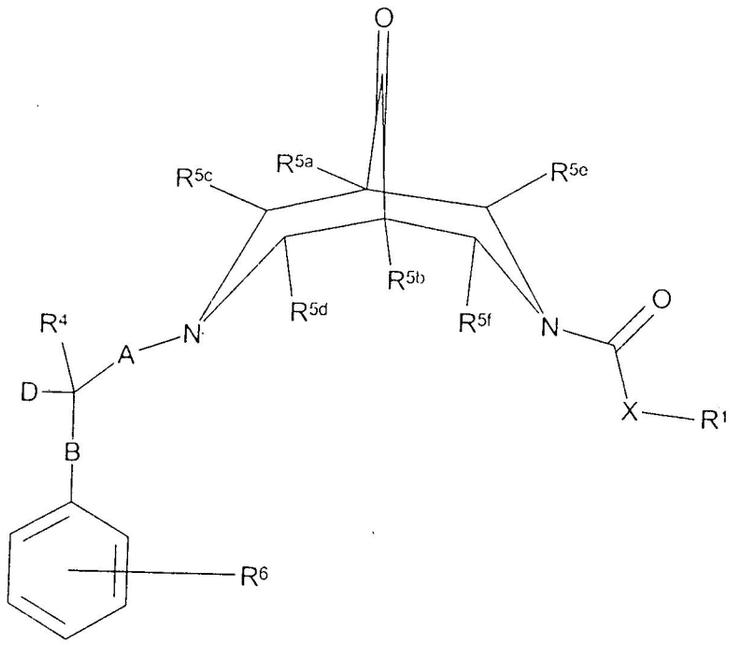


VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(e) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3

representan H ó OH y el otro representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VIII,



VIII

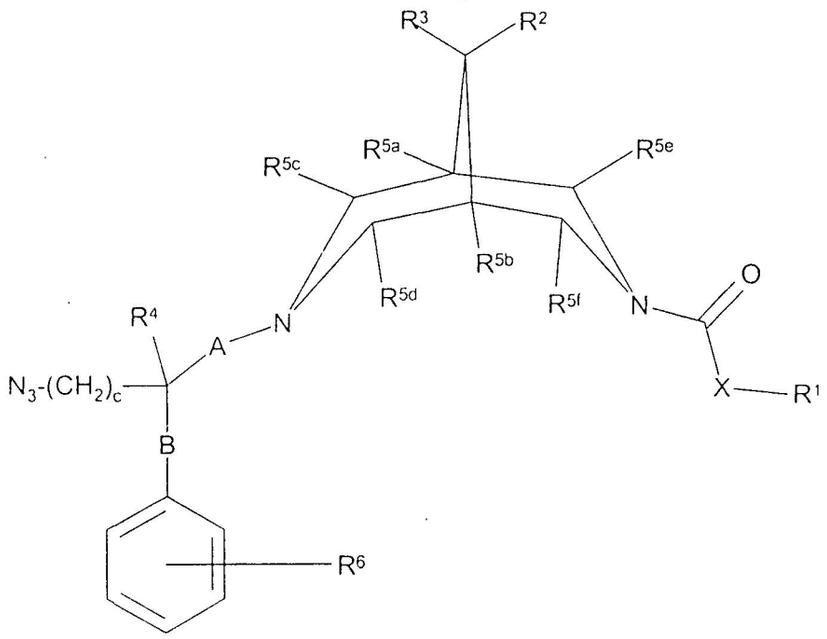
en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B, D y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(f) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 es acorde con la Reivindicación 1, acoplamiento de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 (según sea apropiado) representan OH, con un compuesto de fórmula VIIIA,

$$R^8CO_2H \qquad \text{VIIIA}$$

en donde R^8 concuerda con lo definido en la Reivindicación 1;

(g) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-(CH_2)_cNH_2$, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula IX,



IX

en donde c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(h) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(R^{11})C(O)NH(R^{17})$, en donde R^{11} y R^{17} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{20}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, excepto que no represente $C(O)R^{20}$ en donde R^{20} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,

$$R^{17}N=C=O \qquad X$$

en donde R^{17} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1;

(i) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa $-NH_2$, con la diamida del ácido oxálico;

(j) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(R^{11})C(O)R^{18}$, en donde R^{11} y R^{18} corresponden a lo previamente

definido en la Reivindicación 1, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{20}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en la cual D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1 excepto que no represente $C(O)R^{20}$, con un compuesto de fórmula XI,

$$R^{18}C(O)R^{x} \qquad XI$$

en donde R^{x} representa un grupo desprendible apropiado y R^{18} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(k) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(H)R^{10}$ y R^{10} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1 excepto que no represente H ni $-C(NH)NH_2$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en donde D representa $-NH_2$, con un compuesto de fórmula XIA,

$$R^{10a}L^{1} \qquad XIA$$

en donde R^{10a} representa R^{10} y R^{10} concuerda con lo definido en Reivindicación 1, excepto que no represente H ni $-C(NH)NH_2$ y L^{1} corresponde a lo previamente definido;

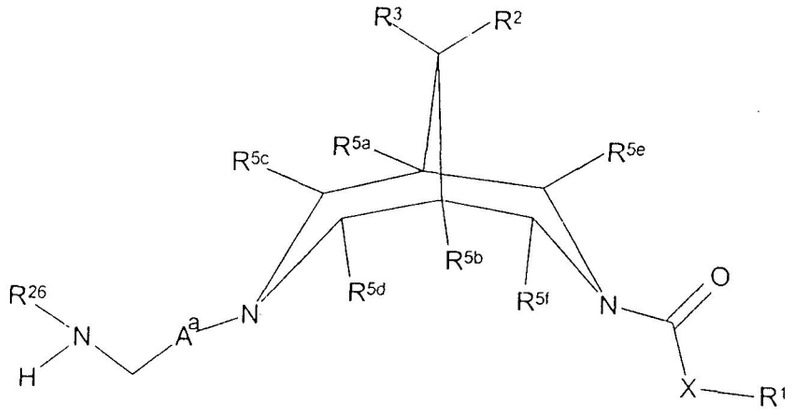
(l) para compuestos de fórmula I los cuales sean derivados N-óxido formados en el nitrógeno de la bispidina, oxidación del correspondiente nitrógeno de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I;

(m) para compuestos de fórmula I que sean derivados de sales de amonio cuaternario con grupos alquil C_{1-4}, en los cuales el grupo alquil va ligado 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^aHal XII

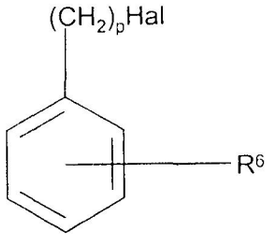
en donde R^a representa alquil C_{1-4} y Hal representa Cl, Br ó I;

(n) para compuestos de fórmula I en los cuales D y R^4 son ambos H, A representa alquileno C_{1-6}, B representa $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ y R^{26} y p corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, 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^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, R^{26} y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIV,



XIV

en donde R^6 y p concuerdan con lo definido en la Reivindicación 1 y Hal corresponde a lo previamente definido;

(o) reacción de un compuesto de fórmula II, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XV,

R^1XH XV

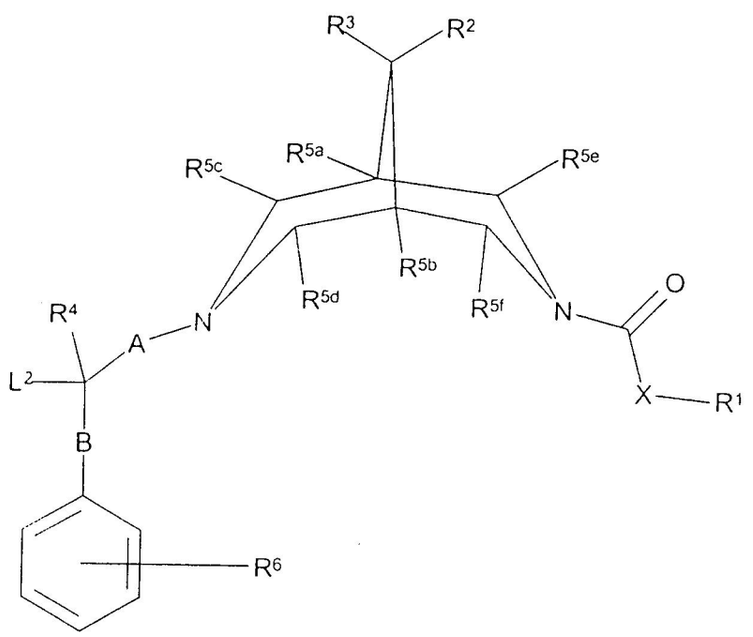
en donde R^1 y X concuerdan con lo definido en la Reivindicación 1, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol;

(p) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I, en el cual D representa OH con un compuesto de fórmula XVI,

$$R^{9a}OH \qquad \text{XVI}$$

en donde R^{9a} representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido, ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, y en donde d y Het^2 corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(q) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_d$-aril opcionalmente sustituido ó $-(CH_2)_d$-Het^2 opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula XVII,



XVII

en donde L^2 corresponde a lo previamente definido y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A y B corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de formula XVI previamente ya definida;

(r) para compuestos de fórmula I en los cuales R^9 representa $C(O)R^{12}$ y R^{12} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa OH, con un compuesto de fórmula XVIII,

$$R^{12}CO_2H \qquad \text{XVIII}$$

en donde R^{12} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1;

(s) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 ó ambos representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ en donde uno entre R^{7d} y R^{7b} ó ambos, representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 representan $N(R^{7a})R^{7b}$ (según sea apropiado) en donde R^{7a} y/o R^{7b} (según sea apropiado) representan H, usando un compuesto de fórmula XVIIIA,

$$R^{7c}L^1 \qquad \text{XVIIIA}$$

en donde R^{7c} representa alquil C_{1-6} y L^1 corresponde a lo previamente definido;

(t) conversión de un sustituyente R^6 en otro; ó

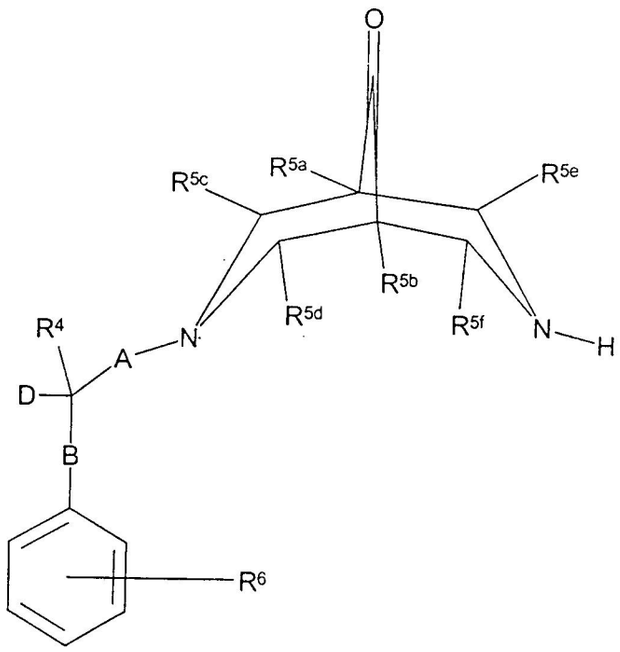
(u) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1.

20. Un compuesto de fórmula II acorde con la Reivindicación 19, ó un derivado protegido de éste.

21. Un compuesto de fórmula IV acorde con la Reivindicación 19, ó un derivado protegido de éste.

22. Un compuesto de fórmula VIII acorde con la Reivindicación 19, ó un derivado protegido de éste.

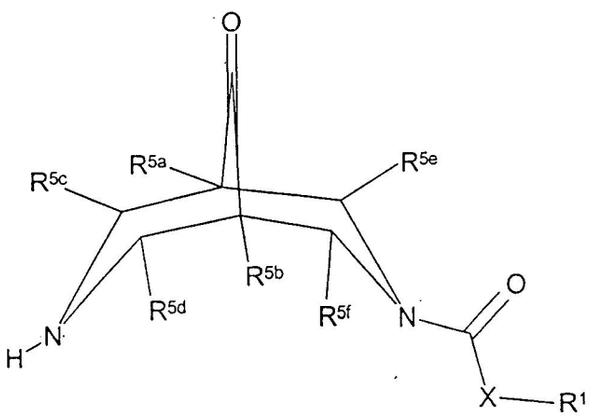
23. Un compuesto de fórmula XX,



XX

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste.

24. Un compuesto de fórmula XXII,

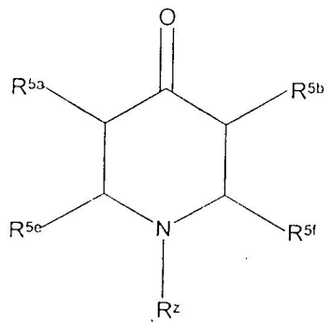


XXII

en donde R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} y X concuerdan con lo definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste.

25. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula VIII,

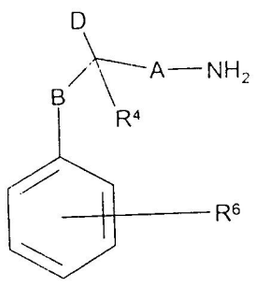
XX, XXII ó XXXV (previamente ya definidas en el presente documento, en las cuales, en todos los casos, R^{5c} y R^{5d} son ambos H), proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula XXXVI,



XXXVI

en donde R^z representa H ó -C(O)XR^1 y R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5f}, y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste, con (según sea apropiado) ya sea:

(1) un compuesto de fórmula XXXVII,



XXXVII

ó un derivado protegido de éste, en donde R^4, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1; ó con

(2) NH_3 (ó un derivado protegido de éste),

en todos los casos en presencia de un formaldehido.

~~78~~
74

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 25 AGO. 1999
PABLO MENDEZ SARAJAS

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan el al oficina de Legalizaciones aparece la firma del señor **EDUARDO CALADO NOGUERA,** como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES- ESPAÑOL, ESPAÑOL- INGLES, según resolución 541 del 27 de febrero de 1976.

La anterior certificación se expide a solicitud del interesado quien se identificó con cédula de ciudadanía 17.177.588 expedida en Bogotá.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C., a los seis (6) de noviembre de 1997.

BLANCA ACOSTA DE GARCIA
Jefe Area de Legalizaciones (e)

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 25 ABR. 2000
PABLO MENDEZ SARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 MAR. 2000

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA MENDEZ SARAJAS
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 26 NOV. 199X

79
75

República de Colombia

Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL (E) DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 25 AGO. 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS

CERTIFICA:

Que por Resolución 541 del 27 de febrero de 1976, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES y **ESPAÑOL** al señor **EDUARDO CALADO NOGUERA,** identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.177.588 expedida en Bogotá.

Que dicha Resolución se encuentra vigente en la fecha.

Se expide la presente certificación a solicitud del interesado.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C., a 14 OCT. 1997

ALVARO NAMEN VARGAS

ICM/mmc

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 25 ABR. 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 26 NOV. 1997

Hago constar que esta copia
cide con documento original
sonido para
04 NOV 1997

22 MAR. 2000

80
76

Junio 9, 2000
Traducción Oficial No.0266
REF:ASTRA ZENECA
Patente No:9902269-1

Astro Zeneca
Caso:H-2127 co

CERTIFICADO

Por medio del presente documento se certifica que adjunta se encuentra una fiel copia de los registros de la Oficina de Marcas y Patentes, correspondientes a los documentos para la siguiente solicitud

La solicitud fue inicialmente registrada en el idioma inglés.

(71) Solicitante (s) : Astra AB, Södertälje SE

(21) Número de solicitud de patente: 9902269-1

(86) Fecha de Registro : 1999-06-16

Estocolmo, 2000-05-15

Autorizado por la Oficina de Marcas y Patentes : Anita Södervall

Honorarios: 170:-

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE SUECIA

Dirección Postal / Box 5055
S-102 42 Estocolmo
teléfono +46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

telex : 17978
PATOREG S

Eduardo Caldo

~~84~~
77

Telefax
+ 46 8 666 02 86
08-666 02 86

No. 6183

El Ministerio de Relaciones Exteriores de Estocolmo por medio de la presente certifica que la Sra. Anita Sodervall

La Oficina de Marcas y Patentes de Suecia ha emitido y firmado durante su cargo el siguiente testimonio

Honorarios en Estocolmo en el día 17 de Mayo de 2000

Honorarios: 170

Firma Agneta Soderlund

No. 6929

El Ministerio de Relaciones Exteriores de Estocolmo por medio de la presente certifica que la Sra. Anita Sodervall

La Oficina de Marcas y Patentes de Suecia ha emitido y firmado durante su cargo el siguiente testimonio

Honorarios en Estocolmo en el día 24 de Mayo de 2000

Honorarios: 170

Firma Agneta Soderlund

Hay sello del Ministerio de Relaciones Exteriores

Eduardo Calderón

82

78

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

FECHA: 2000 -05-26 NO: 001906

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por AGNETA SODERLAND, MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, ESTOCOLMO SUECIA

Encargada de las Funciones Consulares: MARÍA SMITH RUEDA

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE : SIETE dólares

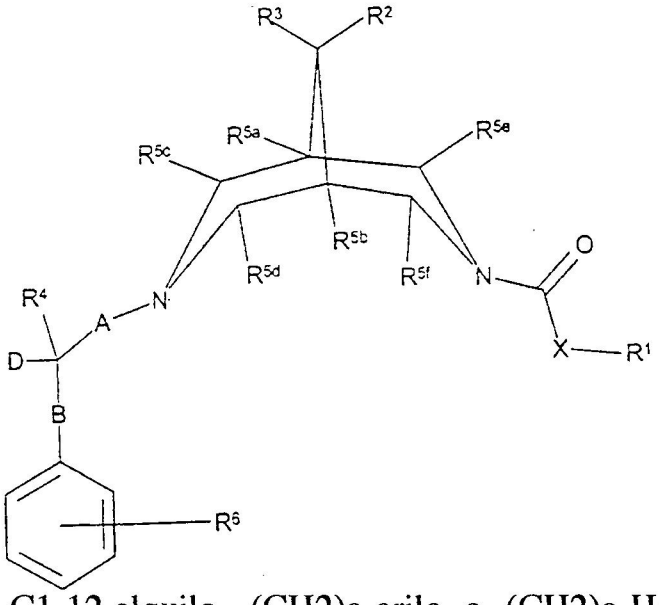
POR DERECHOS CONSULARES: QUINCE dólares

Hay sello del Consulado de Colombia

Eduardo Calado M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Formula I,



en el cual

R1 representa C1-12 alquilo, -(CH2)a-arilo, o -(CH2)a-Het1 (del cual todos son opcionalmente substituido y/o terminados (como oportuno) por uno o más substitutos seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo y/o C1-4 alcoxi);

a representa 0, 1, 2, 3, o 4;

Het1 representa de cinco a diez cadenas heterocíclicas de que contienen de uno a más átomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre y que también incluyen opcionalmente de uno a más =O substitutos;

Eduardo Calado

X representa O o S;

R5a, R5b, R5c, R5d, R5e y R5f representan de manera independiente H o C1-3 alquilo;

R2 y R3 representan de manera independiente H, C1-4 alquilo (opcionalmente substituido y/o terminado con uno o más grupos de nitro y ciano), OR7, N(R7a)Rb, OC(O)R8 o juntos forman -O-(CH2)2-O-, -(CH2)3-, -(CH2)4- o -(CH2)5;

R7 y R8 representan independientemente H, C1-6 alquilo o -(CH2)b-arilo (cuyos grupos posteriores son opcionalmente substituidos y /o terminados por uno o más substitutos seleccionados de -OH-, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo y/o C1-4 alcoxi);

R7a y R7b representan independientemente H o C1-6 alquilo;

b representa 0, 1, 2, 3, 0 4;

R4 representa H o C1-6 alquilo;

Eduardo Palacios

D representa H, C1-4 alquilo, -OR9, o -(CH2)cN(R10)(R11);

R9 representa H, C1-6 alquilo, -C(O)R12, -(CH2)d arilo o -(CH2)d-Het2 (cuyos grupos posteriores son opcionalmente substituidos y /o terminados por uno o más substitutos seleccionados de -OH-, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo, C1-4 alcoxi, C(O)R13, C(O)OR14 y/o -N(H)S(O)eR15);

R10 representa H, C1-6 alquilo, -(CH2)f-arilo, -C(NH)NH2, -S(O)2R15a, [C(O)]g N(R16)(R17), -C(O)R18 o -C(O)OR19;

e representa 0, 1 o 2;

g representa 1 o 2;

R11 representa H, C1-6 alquilo, -C(O)R20 o -(CH2)h -arilo (cuyos grupos posteriores son opcionalmente substituidos y /o terminados por uno o más substitutos seleccionados de -OH-, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo y/o C1-4 alcoxi);

R12, R13, R14, R16, R17, R18, R19 y R20 representan independientemente H, C1-6, alquilo, Het3 o -CH2)-arilo (cuyos grupos posteriores son opcionalmente substituidos y /o terminados por uno o más substitutos seleccionados de -OH-, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo y/o C1-4 alcoxi);

Eduardo Alado

R15 y R15a representan de manera independiente C1-6 alquilo, arilo o (CH2)k arilo (cuyos grupos posteriores son opcionalmente substituidos y /o terminados por uno o más substitutos seleccionados de -OH-, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo y/o C1-4 alcoxi);

c, d, f, h, j, y k representan de manera independiente o, 1, 2, 3, o 4;

Het2 y Het3 representan independientemente cadenas de cinco diez miembros heterocíclicos que contienen de uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre y el cual también incluye de manera opcional de uno o más substitutos =O;

R6 representa de uno a más substitutos opcionales seleccionados de -OH, ciano, halo, amino, nitro, C1-6 alquilo (opcionalmente terminados por H(H)C(O)OR 20a), C1-6 alcoxi, -C(O)N(H)R21, -NHC(O0N(H)R22, -N(H)S(O)2R23 y/o -OS(O)2R24;

R21 y R22 representan de manera independiente H o C1-6 alquilo;

R20a, R23 y R24 representan de manera independiente C1-6 alquilo;

Eduardo Calado N

A representan un enlace único, C1-6 alquileno, N(R25)(CH2)m-, -O(CH2)m- o -CH2)m C(H)(OR25)(CH2)n- en el cual los grupos posteriores, el grupo -(CH2)m- se encuentran unidos al átomo de nitrógeno bispidino y en el cual los últimos cuatro grupos se encuentran opcionalmente substituidos por uno o más grupos -OH);

B representa un enlace único, C1-4 alquileno, -(CH2)pN(R26)-, -(CH2)pS(O)q-, .-(CH2)pO- (en el cual los últimos grupos, el grupo (CH2)p-se encuentra unidos al átomo de carbono el cual porta D y R4), -C(O)N(R26)- (cuyo grupo posterior, el grupo -C(O)- se encuentra unido al átomo de carbono el cual porta D y R4),

-N(R26)C(O)O(CH2)p- o -N(R26)CH2)p- (cuyo grupo posterior, el grupo N(R26) se encuentra unidos a el átomo de carbono que porta D y R4);

m, n, y p representan de manera independiente 0, 1, 2, 3 o 4;

q representa 0, 1 o 2;

R25 representa H, c1-6 alquilo o C(O)R27;

R26 representa H, C1-6 alquilo,

R27 representa H, C1-6 alquilo, Het4 o (CH2)r arilo (cuyos grupos posteriores son opcionalmente substituidos y/o terminados por uno

Eduardo Calvario

o más substitutos seleccionados de -OH-, halo, ciano, nitro, C1-4 alquilo y/o C1-4 alcoxi);

Het 4 representa una cadena heterocíclica de cinco a diez miembros que contienen de uno a más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y/o azufre y el cual también incluye de manera opcional substitutos =O

r representa 0, 1, 2, 3, o 4;

o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo;

siempre y cuando que:

(a) R5a, R5b, R5c, R5d, R5e y R5f no representan de manera simultánea H;

(b) R5a y R5b no representan C1-3 alquilo cuando R5c, R5d, R5e y R5f representan todos H; y

(c) cuando D representa -OH o -(CH2)cN(R10)R11 en el cual c representa 0, entonces :

Eduardo Calado A

(i) A no representa -N(R25)(CH2)m-, -O(CH2)m- o -(CH2)mC(H)(OR25)(CH2)n- (en el cual n es 0); y/o

(ii) p no representa 0 cuando B representa -(CH2)pN(R26)-, -(CH2)pS(O)q- o -CH2)pO-.

2. Un compuesto tal como lo reivindica la reivindicación 1, en el cual R1 representa substitutos opcionalmente -(CH2)a-fenilo, en el cual a es 0, 1, 2 o 3, u opcionalmente substituido, opcionalmente no saturado, lineal, ramificado o cíclico, C1-8 alquilo (cuyo grupo posterior puede ser interrumpido por un átomo de oxígeno).

3. Un compuesto tal como lo reivindica la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual R2 representa H.

4. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R3 representa H.

5. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R4 representa H o un grupo de C1-3 alquilo.

Eduardo Calado A.

6. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R5a y R5b representan ambos ya sea H o ambos metilo.

7. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual Rc, Rd, Re y Rf representan de manera independiente H o C1-2 alquilo. .

8. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R6 representa uno o más substitutos de seleccionados de C1-6 alquilo ((cuyos grupos de alquilo son opcionalmente terminados por un grupo de N(H)C(O)OR20a en el cual R20a representa C1-5 alquilo)),- ciano, nitro, amino, -C(O)N(H)R21 y/o -N(H)S(O)2R23.

9. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual X representa O.

10. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual A representa un enlace único o

Eduardo Calado L.

lineal, o ramificado, C1-4 alquileno (cuyo grupo es opcionalmente interrumpido por O).

11. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual B representa un enlace único, C1-4 alquileno, -(CH2)pO- o -(CH2)pN(R26)- en el cual en los dos casos posteriores p es 1, 2, o 3).

12. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual D representa H, OR9 (en el cual R9 representa H, C1-3 alquilo o fenilo opcionalmente substituido) o N(H)R10 (en el cual R10 representa H, o C1-4 alquilo).

13. Una formula farmacéutica que incluye un compuesto tal como lo define cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 12 en una mezcla con un adyuvante , diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una formula farmacéutica para el uso en profilaxis o el tratamiento de arritmia, que incluye un compuesto tal como lo define cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 12.

Eduardo Calado M

15. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores de la 1 hasta la 12 para usos farmacéuticos.

16. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores de la 1 hasta la 12 para usos en profilaxis y tratamiento de arritmia.

17. Un compuesto tal como lo reivindica cualquiera de las reivindicaciones anteriores de la 1 hasta la 12 como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de arritmia.

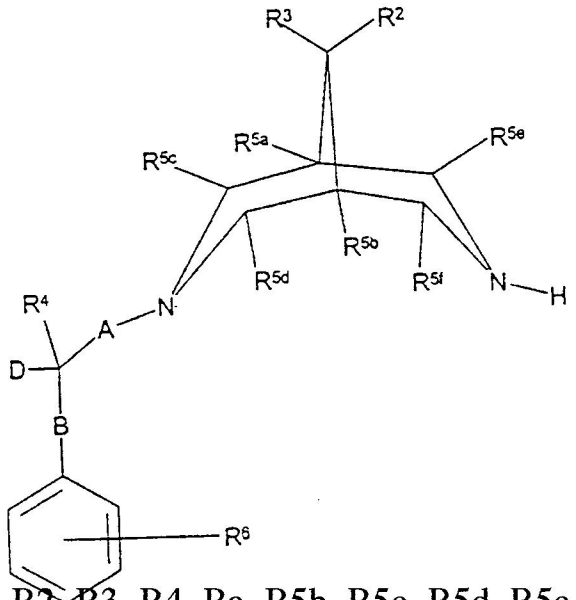
18. El uso tal como lo reivindica la Reivindicación 17, en el cual la arritmia es una arritmia del atrio o ventricular.

19. Un método para la profilaxis o tratamiento de arritmia cuyo método consta en el suministro de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto tal como lo define cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 12 a una persona que sufre, es susceptible a dicha condición.

Eduardo Collado

20. Un proceso para la preparación del compuesto de la formula I tal como lo define la reivindicación 1 el cual consiste de:

(a) reacción de un compuesto de la formula II,



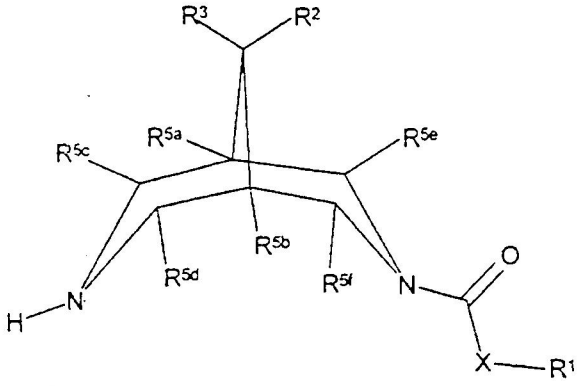
en el cual R2, R3, R4, Ra, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R6, A, B y D son tal como los define la Reivindicación 1 con el compuesto de la formula III,

R1XC(O)L1 III

en el cual L1 representa el grupo faltante y R1 X son tal como los define la Reivindicación 1;

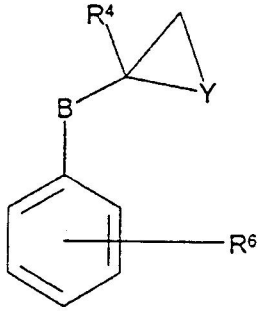
Eduardo Calado A

(b) para compuestos de la formula I en le cual A representa CH2 y D representa -OH o -N(H)R10, en el cual R10 es tal como lo define la Reivindicación 1, reacción de un compuesto de la formula IV.



IV

en el cual R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R6, y X son tal como los define la Reivindicación 1 con un compuesto de la formula V,

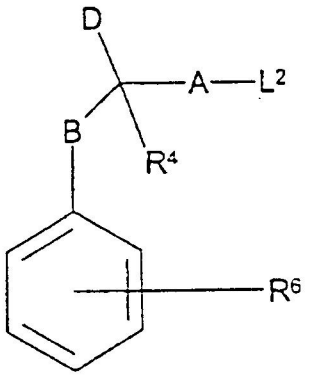


V

en el cual Y representa O o N(R10) y R4, R6, R10 y B son tal como se definen en la Reivindicación 1;

Eduardo Calado M

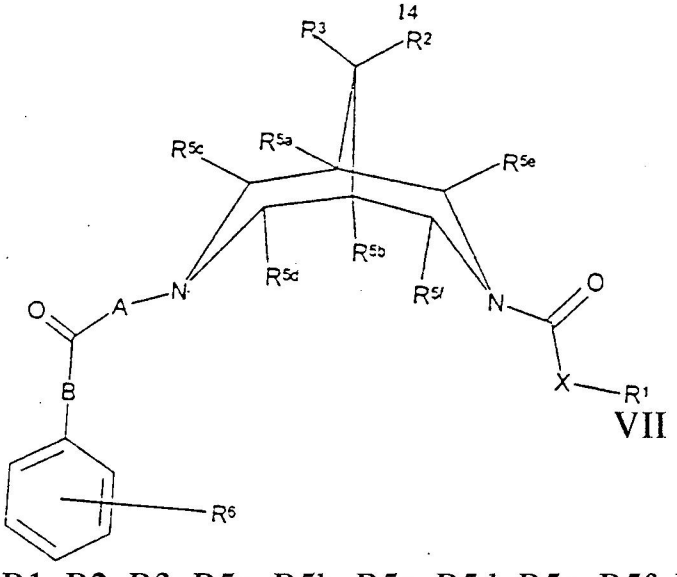
(c) reacción del compuesto de la formula IV, tal como se definió anteriormente, con un compuesto de la formula VI,



VI

en el cual L2 representa el grupo faltante y R4, R6, A, B, y D son como los define la Reivindicación 1;

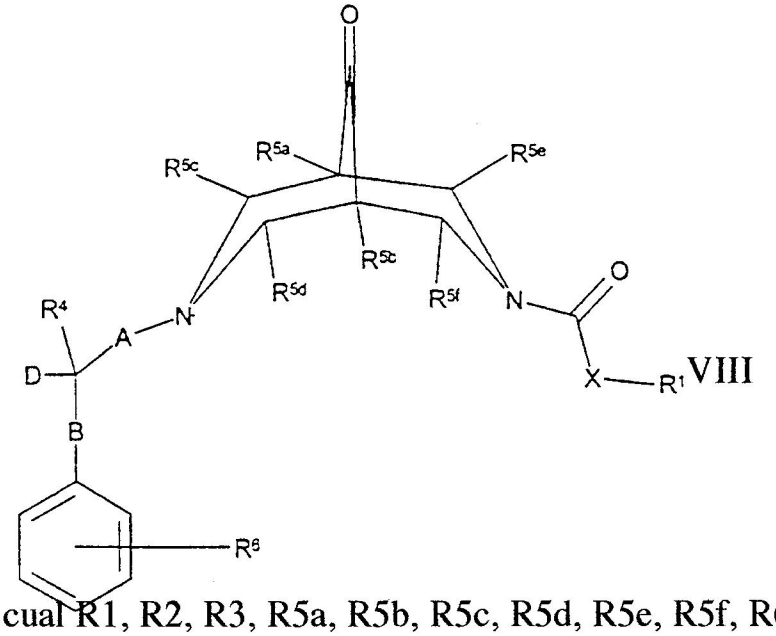
(d) para los compuestos de la formula I en el cual D representa H, u, OH y R4 representa H, reducción del compuesto de la formula VII,



VII

en el cual R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R6,A, B, y X son tal como los define la Reivindicación 1;

(e) para compuestos de la formula I en el cual uno de los R2 y R3 representan H u OH y el otro representa H, reduccción correspondiente al compuesto de la formula VIII,



VIII

en el cual R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R6, A, B, D y X son tal como los define la Reivindicación 1;

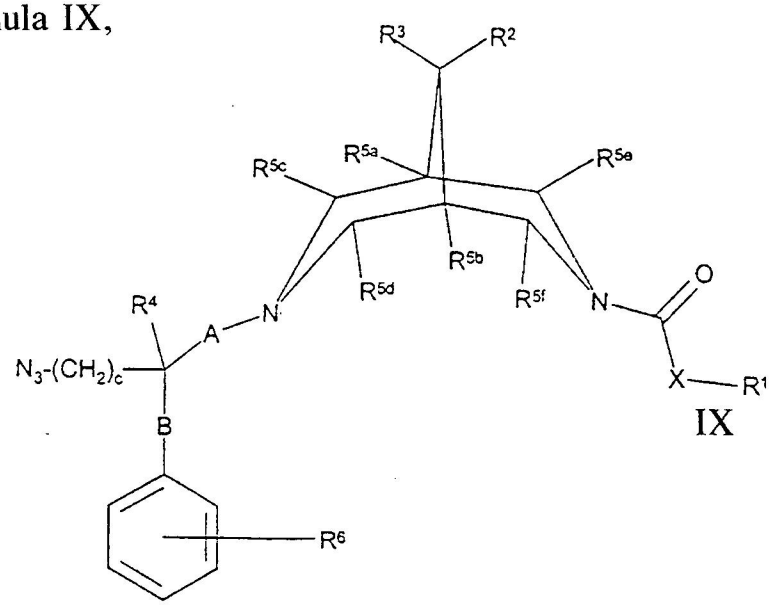
(f) para compuestos de la formula I en el cual uno de los R2 y R3 representan OC(O)R8 y R8 es tal como lo define la Reivindicación 1, acoplamiento del correspondiente compuesto de la formula I en el cual R2 y/o R3 (si adecuados) representan OH y un compuesto de la formula VIIIA,

Eduardo Calvado

R8CO2H VIIIA

en el cual R8 es tal como lo define la Reivindicación 1;

(g) para los compuestos de la formula I en el cual D representa -(CH2)cNH2, reducción de los compuestos correspondientes a la formula IX,



IX

en el cual R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R6, A, B, D y X son tal como los define la Reivindicación 1;

(h) para los compuestos de la formula I en el cual D representa -N(R11)C(O)NH(R17), en el cual R11 y R17 son tal como lo describe la Reivindicación 1, con la excepción que R11 no represente C(O)R20, reacción de la formula correspondiente a la formula I en el cual D representa -N(R11)H, en el cual R11 es como lo define la Reivindicación 1 con la excepción de que este no represente

Eduardo Calderón

C(O)R20 en el cual R20 es tal como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de la formula X,

R17N=C=O X

en el cual R17 es tal como lo define la reivindicación 1;

(i) para los compuestos de la formula I en el cual D representa -N(H)[C(O)]2NH2, reacción del compuesto correspondiente a la formula I en la cual D representa -NH2 con un ácido oxálico diamida;

(j) para los compuestos de la formula I en el cual D representa --N(R11)C(O)R18, en el cual R11 y R18 son tal como los definió la Reivindicación 1, a excepción que R11 no represente C(O)R20, reacción de un compuesto correspondiente a la formula I en el cual D representa -N(R11)H, en el cual R11 es tal como lo define la Reivindicación 1 a excepción que este no represente C(O)R20, con un compuesto de la formula XI.

Eduardo Calderón

R18C(O)Rx XI

99
95

en el cual Rx representa un grupo faltante apto y R18 es tal como lo define la Reivindicación 1;

(k) para los compuestos de la formula I en el cual D representa --N(H)R10 y R10 es tal como o define la Reivindicación 1 con la excepción que este no represente H o -C(NH)NH2, reacción correspondiente al compuesto en el cual D representa -NH2 con un compuesto de la formula XIA,

R10L1 XIA

en el cual R10a representa R10 tal como lo define la reivindicación 1, con excepción de que este no represente H o -C(NH)NH2 y L1 es tal como se definió anteriormente;

(I) para los compuestos de la formula I, en el cual los derivados de nitrógeno N-óxido bispidina, oxidación de nitrógeno de bispidina correspondiente de un compuesto correspondiente a la formula I;

(m) para los compuestos de la formula I en el cual son derivados de sal de alquilo C1-4 de amoniaco cuaternario, en el cual el grupo

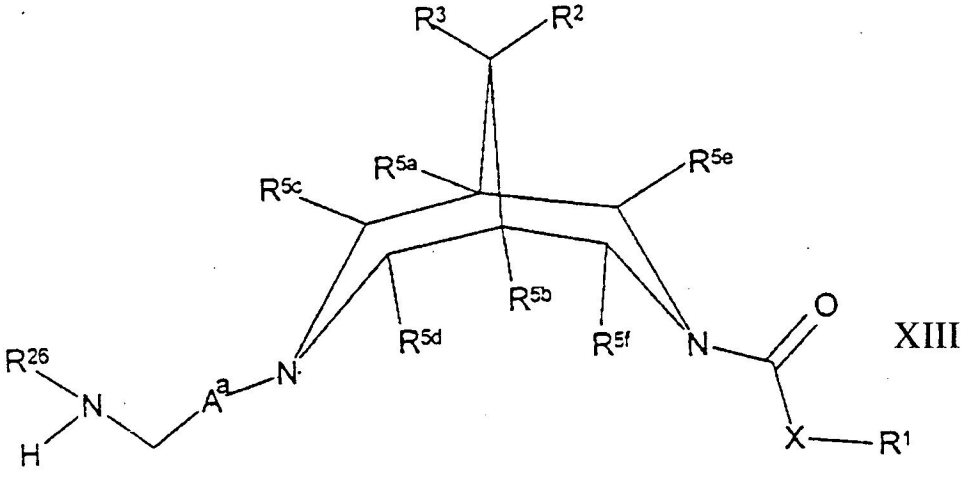
Eduardo Cálido R

de alquilo se encuentra unidos a el nitrógeno de bispidina, reacción y al nitrógeno de bispidina correspondiente al compuesto de la formula I con un compuesto de la formula XII,

RaHal XII

en el cual Ra representa C1-4 alquilo y Hal represneta Cl, Br o I;

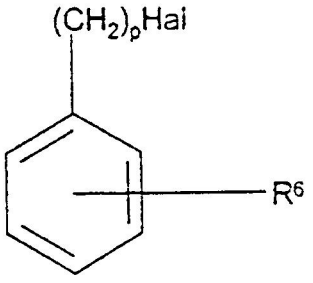
(n) para el compuesto de la formula I en el cual D y R4 ambos representan H, A representa alquileno C1-6, B representa -N(R26)CH2)p- y R26 y p son tal como los define la Reivindicación 1, reacción de un compuesto de la formula XIII,



XIII

en el cual Aa representa C1-6 alquileno y R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R26 y X son tal como los define la Reivindicación 1 con un compuesto de la formula XIV,

Eduardo Calderón



XIV

en elcual R6 y p son como los define la Reivindicación 1 y Hal es como anteriormente fue definido;

(o) reacción de un compuesto de la formula II, tal como se definió anteriormente con un compuesto de la formula XV,

R1XH XV

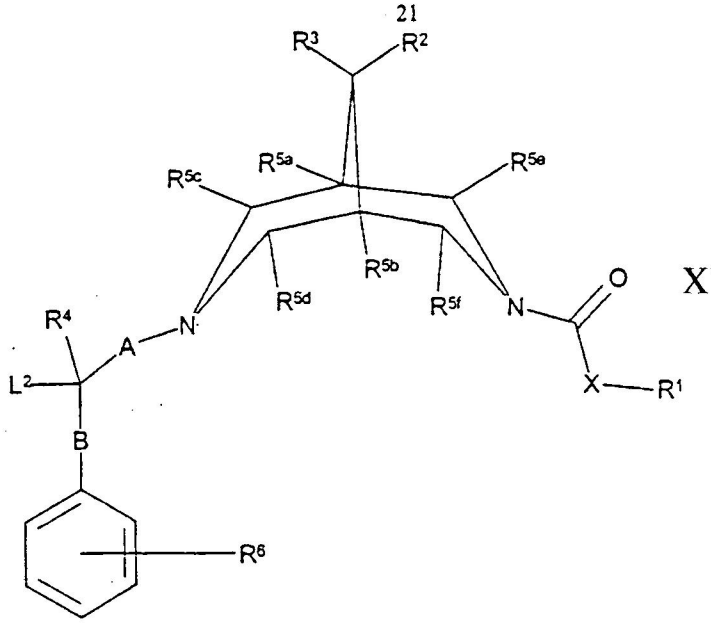
en el cual R1 y X son tal como se definieron en la Reivindicación 1, en la presencia de 1,1'-carbonilodiimidazol;

(p) para el compuesto de la formula I en el cual R9 representa C1-6 alquilo opcionalmente substituido, -(CH2)d-arilo opcionalmente substituido o -(CH2)d-Het2 opcionalmente substituido, acción del compuesto correspondiente a la formula I en el cual D representa OH con un compuesto de la formula XVI, Eduardo Calado L.

R9aOH XVI

en el cual R9a representa un substituto de alquilo C1-6 opcional;, -(CH2)d-arilo opcionalmente substituido, -(CH2)d-Het2 y d y Het2 son como los define la Reivindicación 1;

(q) para el compuesto de la formula I en el cual R9 representa alquilo C1-6 opcionalmente substituido, -(CH2)d-arilo opcionalmente substituido, -(CH2)d-Het2, reacción de un compuesto de la formula XVII,



XVII

en el cual L2 es como se definió anteriormente y R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, X , A y B son tal como los define la

Eduardo Calado M

Reivindicación 1 con un compuesto de la formula XVI como anteriormente se definió;

(r) para compuestos de la formula I en el cual R9 representa C(O)R12 es tal como se define en la Reivindicación 1, reacción correspondiente al compuesto de la formula I y en el cual D representa OH con un compuesto de la formula XVIII,

R12CO2H XHIII

en el cual R12 es como se definió en la Reivindicación 1;

(s) para el compuesto de la formula I en el cual uno o ambos de los R2 y R3 representan -N(R7a)R7b en el cual uno o ambos de los R7a y R7b representan alquilo C1-6, alquilación del compuesto correspondiente del compuesto de la formula I en el cual R2 y/o R3 representan -N(R7a)Rb (si adecuado) en el cual R7a y/0 R7b (si adecuado) representan H, utilizando el compuesto de la formula XVIIIA,

Eduardo Calado M

R7cL1 XVIIIA

en el cual R7c representa alquilo C1-6 y L1 tal como anteriormente fué definido;

(t) conversión de un R6 substituido por el otro; o

(u) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de la formula I tal como se definió en la Reivindicación 1.

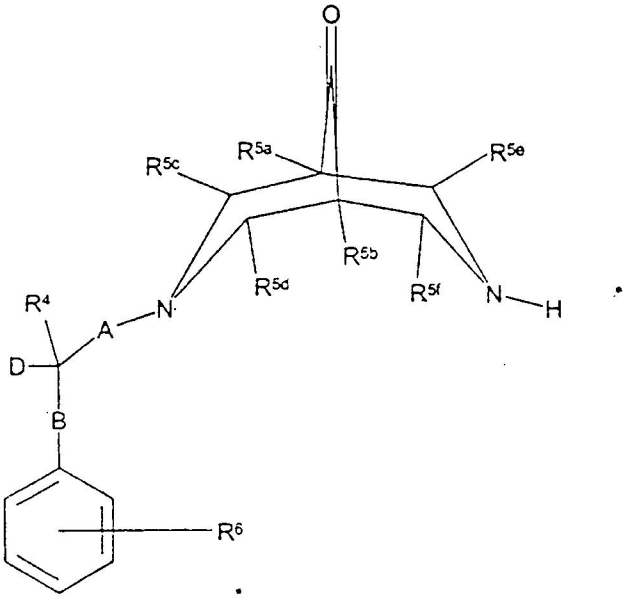
21. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación II tal como se definió en la Reivindicación 20, o un derivado protegido del mismo.

22. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación IV tal como se definió en la Reivindicación 20, o un derivado protegido del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación VIII tal como se definió en la Reivindicación 20, o un derivado protegido del mismo.

24. Un compuesto de la formula XX.

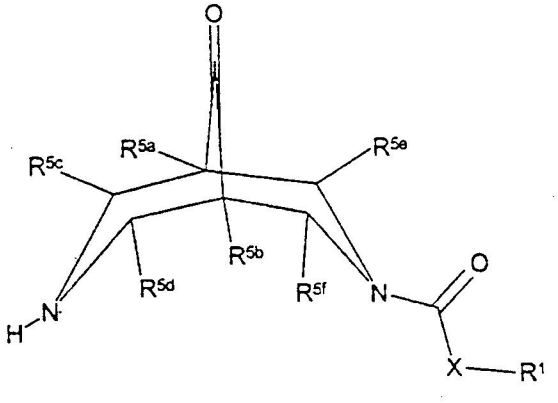
Eduardo Calado



XX

en el cual R4, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R6 y A, B, y D son como se definieron en la Reivindicación 1, de un derivado protegido del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo a la formula XXII,

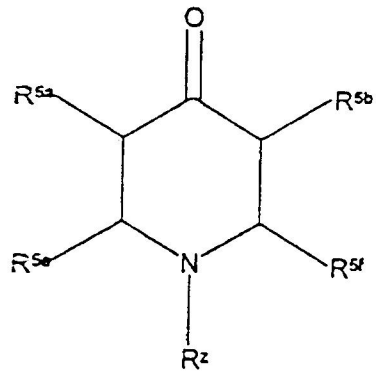


XXII

en el cual R1, R2, R3, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, y X son tal como se definieron en la Reivindicación 1, o un derivado protector del mismo.

Eduardo Calado K

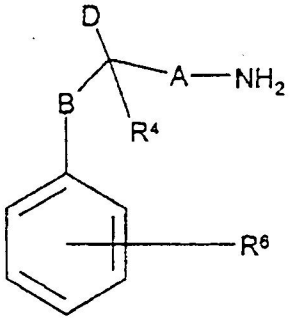
26. Un proceso para la preparación del compuesto de la formula VIII, XXX, XXII o XXXV (tal como se definió en la presente, en el cual en todos los casos Rc y Rd ambos representan H), el cual consta de la reacción del compuesto de la formula XXXVI,



XXXVI

en el cual Rz representa H o -C(O)XR1 y R1, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, y X son como los definió la Reivindicación 1, o un derivado protector del mismo, con (si adecuado) ya sea:

(1) un compuesto de la formula XXXVII,



XXXVII

Edwards Calado M

~~107~~
103

o un derivado protector del mismo, en el cual R4, R6, A, B y D son tal como se definieron en la Reivindicación 1; o

(2) NH3 (o un derivado protector del mismo),

que en todos los casos debe encontrarse en la presencia de formaldehído.

Eduardo Alcalá

100-

104

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) *Sökande* / *Applicant (s)* — *Astra AB, Södertälje SE*

(21) *Patentansökningsnummer* / *Patent application number* — *9902269-1*

(86) *Ingivningsdatum* / *Date of filing* — *1999-06-16*

Stockholm, 2000-05-15

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

A. Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee 170:-

No. 6183
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Mrs Anita Södervall
The Swedish Patent and Registration Office
has issued and signed the foregoing attestation in his/her official capacity.

Fee Stockholm this 17th day of May 2000
Kr 120:- PAID

Agneta Söderlund
Agneta Söderlund

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

No. 6929
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Mr Anita Söderlund
The Swedish Patent and Registration Office
has issued and signed the foregoing attestation in his/her official capacity

Fee Stockholm this 24 day of May
Kr PAID 20 00

120:-

Agneta Söderlund

MINISTRY FOR FOREIGN AFFAIRS

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha 2000 -05- 26

Agneta Söderlund, Avd. Relaciones Exteriores, Stockholm, Sweden

PAGADO
Impuesto de Timbre
Siete ... os US$ 7
Quince ... os US$ 15

MARIA SMITH OJEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PRV99-06-16

PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Field of the Invention

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

Background and Prior Art

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

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

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

Antiarrhythmic drugs based on bispidines (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes), are known from *inter alia* international patent application WO 91/07405, European patent applications 306 871, 308 843 and 655 228 and US patents 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 and 5,468,858, as well as journal articles including *inter alia* J. Med. Chem. **39**, 2559, (1996), Pharmacol. Res., **24**, 149 (1991), Circulation, **90**, 2032 (1994) and Anal. Sci. **9**, 429, (1993). Known bispidine-based antiarrhythmic compounds include bisaramil (3-methyl-7-ethyl-9α,4′-(Cl-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), tedisamil (3′,7′-bis(cyclopropylmethyl)spiro-(cyclopentane-1,9′-3,7]diazabicyclo-[3.3.1]nonane), SAZ-VII-22 (3-(4-chlorobenzoyl)-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), SAZ-VII-23 (3-benzoyl-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), GLG-V-13 (3-[4-(1H-imidazol-1-yl)benzoyl]-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), KMC-IV-84 (7-[4′-(1*H*-imidazolo-1-yl)benzenesulfonyl]-3-isopropyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane dihydro-perchlorate and ambasilide (3-(4-aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane).

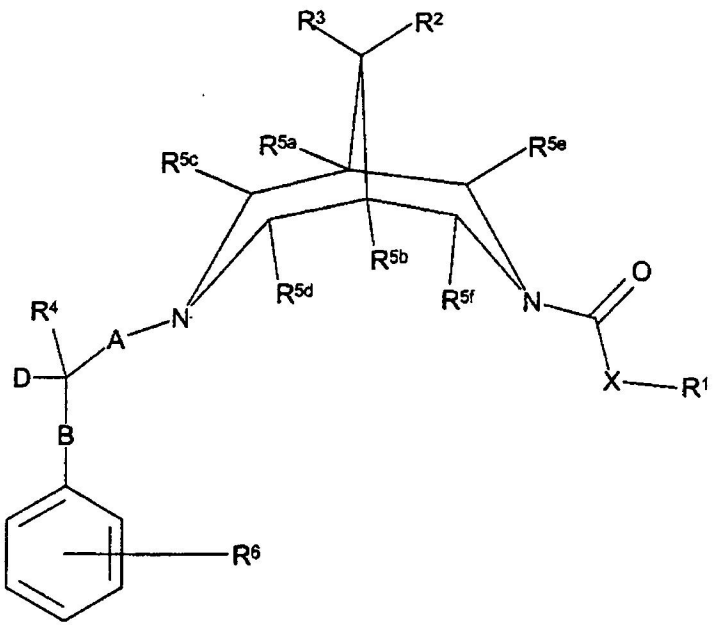
We have surprisingly found that a novel group of bispidine-based compounds exhibit electrophysiological activity, preferably class III

PAU99-06-16

electrophysiological activity, and are therefore expected to be useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

Disclosure of the Invention

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



I

wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl, $-(CH_2)_a$-aryl, or $-(CH_2)_a$-Het^1 (all of which are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

a represents 0, 1, 2, 3, or 4;

Het^1 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

X represents O or S;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-3} alkyl;

R^2 and R^3 independently represent H, C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups), OR^7, $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ or together form $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$;

R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl or $-(CH_2)_b$-aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

R^{7a} and R^{7b} independently represent H or C_{1-6} alkyl;

b represents 0, 1, 2, 3 or 4;

R^4 represents H or C_{1-6} alkyl;

D represents H, C_{1-4} alkyl, $-OR^9$, or $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

R^9 represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_d$-aryl or $-(CH_2)_d$-Het^2 (which latter three groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{14}$ and/or $-N(H)S(O)_eR^{15}$);

R^{10} represents H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_f$-aryl, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{15a}$, $-[C(O)]_gN(R^{16})(R^{17})$, $-C(O)R^{18}$ or $-C(O)OR^{19}$;

e represents 0, 1 or 2;

g represent 1 or 2;

R^{11} represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{20}$ or $-(CH_2)_h$-aryl (which latter group is optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more

substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} and R^{20} independently represent H, C_{1-6} alkyl, Het^3 or $-(CH_2)_j$-aryl (which latter three groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

R^{15} and R^{15a} independently represent C_{1-6} alkyl, aryl or $-(CH_2)_k$-aryl (all of which are all optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents chosen from halo, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

c, d, f, h, j and k independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het^2 and Het^3 independently represent five to ten-membered heterocyclic rings containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

R^6 represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $N(H)C(O)OR^{20a}$), C_{1-6} alkoxy, $-C(O)N(H)R^{21}$, $-NHC(O)N(H)R^{22}$, $-N(H)S(O)_2R^{23}$ and/or $-OS(O)_2R^{24}$;

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

R^{20a}, R^{23} and R^{24} independently represent C_{1-6} alkyl;

A represents a single bond, C_{1-6} alkylene, $-N(R^{25})(CH_2)_m$-, $-O(CH_2)_m$- or $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n$- (in which latter three groups, the $-(CH_2)_m$- group is attached to the bispidine nitrogen atom and which latter four groups are optionally substituted by one or more -OH groups);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$, $-(CH_2)_pO-$ (in which three latter groups, the $-(CH_2)_p-$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-C(O)N(R^{26})-$ (in which latter group, the -C(O)- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ or $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (in which latter two groups, the $N(R^{26})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

m, n and p independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents 0, 1 or 2;

R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{27}$;

R^{26} represents H or C_{1-6} alkyl;

R^{27} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^4 or $-(CH_2)_r$-aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

Het^4 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

r represents 0, 1, 2, 3 or 4;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} do not all simultaneously represent H;

(b) R^{5a} and R^{5b} do not represent C_{1-3} alkyl when R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} all represent H; and

(c) when D represents -OH or $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ in which c represents 0, then:-

(i) A does not represent $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ or $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (in which n is 0); and/or

(ii) p does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$ or $-(CH_2)_pO-$,

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

Aryl groups that may be mentioned include C_{6-10} aryl groups, such as phenyl, naphthyl and the like. Oxyaryl groups that may be mentioned include C_{6-10} oxyaryl groups, such as oxyphenyl (phenoxy), oxynaphthyl (naphthoxy) and the like. When substituted, aryl and aryloxy groups are preferably substituted by between one and three substituents.

Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 groups that may be mentioned include those containing 1 to 4 heteroatoms (selected from the group oxygen, nitrogen and/or sulfur) and in which the total number of atoms in the ring system is between five and ten. Het (Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4) groups may be wholly/partly aromatic in character and may be bicyclic. Heterocyclic groups that may be mentioned include morpholinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, phthalazinyl, purinyl, benzimidazolyl, pyrimindinyl, piperazinyl, pyrazinyl, piperidinyl, pyridinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrollidinonyl, triazolyl, imidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dioxanyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, benzodioxepanyl, benzomorpholinyl, indolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, benzothiophenyl, thiophenyl, chromanyl, thiochromanyl, benzofuranyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl and the like. Substituents on Het (Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4) groups may, where appropriate, be located on any atom in the ring system including a heteroatom. The point of attachment of Het (Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4) groups may be *via* any atom in the ring system including (where appropriate) a heteroatom. Het (Het^1,

Het^2, Het^3 and Het^4) groups may optionally be in the N- or S-oxidised form.

Pharmaceutically acceptable derivatives include salts and solvates. Salts which may be mentioned include acid addition salts. Pharmaceutically acceptable derivatives also include C_{1-4} alkyl quaternary ammonium salts and N-oxides, provided that, when a N-oxide is present:

(a) no Het (Het^1, Het^2, Het^3, Het^4) groups contain an unoxidised S-atom;

(b) X does not represent S;

(c) q does not represent 0, when B represents $-(CH_2)_pS(O)_q-$; and/or

(d) e does not represent 0, when R^9 is substituted by $N(H)S(O)_eR^{15}$.

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

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

PAGE 10

Alkyl groups that R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{20a}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} and D may represent, and with which R^1, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{27} may be substituted; and alkoxy groups that R^6 may represent, and with which R^1, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{27} may be substituted, may be linear or, when there is a sufficient number (i.e. three) of carbon atoms, be branched and/or cyclic. Further, when there is a sufficient number (i.e. four) of carbon atoms, such alkyl and alkoxy groups may also be part cyclic/acyclic. Such alkyl and alkoxy groups may also be saturated or, when there is a sufficient number (i.e. two) of carbon atoms, be unsaturated and/or interrupted by oxygen and/or substituted by one or more fluoro groups.

Alkylene groups that A and B may represent, and $-(CH_2)-$ containing groups that R^1, R^2 and R^3 (together), R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{27}, A, B and D may include, may be linear or, when there is a sufficient number (i.e. two) of carbon atoms, be branched. Such alkylene groups and $-(CH_2)-$ containing chains may also be saturated or, when there is a sufficient number (i.e. two) of carbon atoms, be unsaturated and/or interrupted by oxygen.

As used herein, the term "halo" includes fluoro, chloro, bromo or iodo.

Abbreviations are listed at the end of this specification.

Preferred compounds of the invention include those in which:

R^1 represents optionally substituted $-(CH_2)_a$-phenyl in which a is 0, 1, 2 or 3, or, preferably, optionally substituted, optionally unsaturated, linear,

branched or cyclic, C_{1-8} alkyl (which latter group may also be interrupted by an oxygen atom);

R^2 represents H;

R^3 represents H;

R^4 represents H or C_{1-3} alkyl;

R^{5a} and R^{5b} either both represent H or both represent methyl;

R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-2} alkyl;

R^6 represents one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally terminated by a $N(H)C(O)OR^{20a}$ group (in which R^{20a} represents C_{1-5} alkyl)), cyano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{21}$ and/or $-N(H)S(O)_2R^{23}$;

X represents O;

A represents a single bond or linear, or branched, C_{1-4} alkylene (which group is also optionally interrupted by O);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pO-$ or $-(CH_2)_pN(R^{26})-$ (in which latter two cases p is 1, 2 or 3);

D represents H, OR^9 (in which R^9 represents H, C_{1-3} alkyl or optionally substituted phenyl) or $N(H)R^{10}$ (in which R^{10} represents H or C_{1-4} alkyl);

when the bispidine nitrogen bearing A optionally bears a C_{1-4} alkyl group, thus forming a quaternary ammonium salt, the alkyl group is a methyl group.

More preferred compounds of the invention include those in which:

R^1 represents linear or branched C_{2-6} alkyl;

R^4 represents H;

R^{5a} and R^{5b} both represent H;

R^6 represents cyano, preferably in the *para* position relative to B;

A represents C_{1-4} alkylene;

B represents a single bond or $-(CH_2)_pO-$ (in which p is 1 or 2);

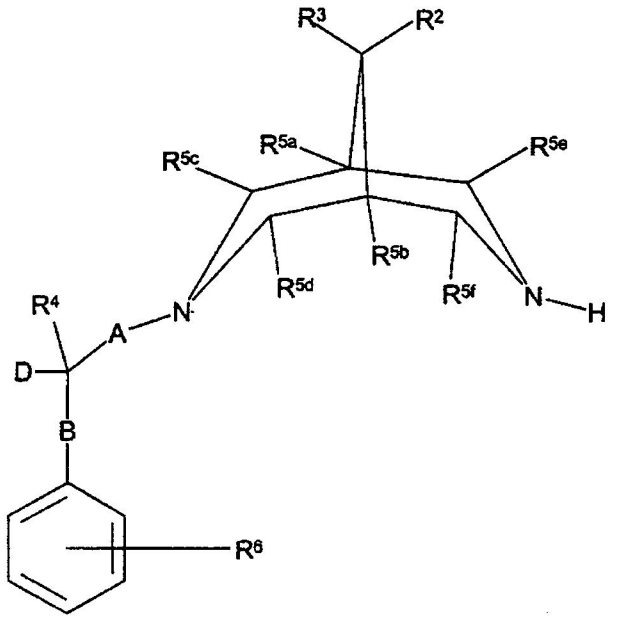
D represents H, OH, NH_2 or phenoxy (optionally substituted on the phenyl ring by one or more C_{1-3} alkoxy groups).

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

Preparation

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

(a) reaction of a compound of formula II,



II

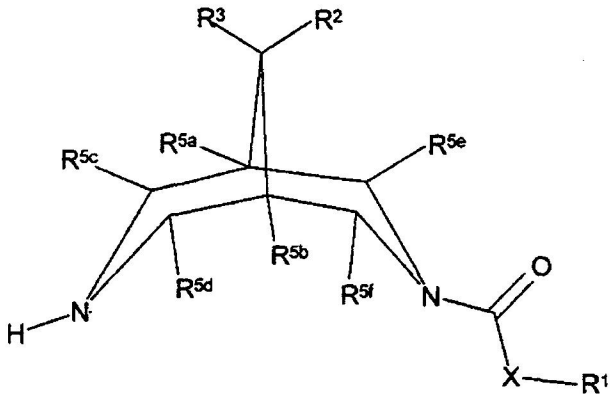
wherein R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and D are as hereinbefore defined with a compound of formula III,

$$R^1XC(O)L^1 \qquad \text{III}$$

wherein L^1 represents a leaving group, such as Hal, imidazolyl or $-OC(O)XR^1$, Hal represents Cl, Br or I, and R^1 and X are as hereinbefore

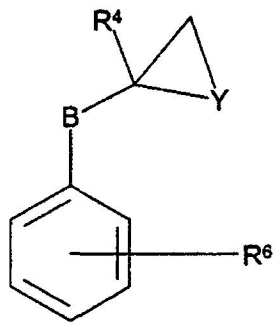
defined, for example at or above room temperature in the presence of a suitable base (e.g. aqueous NaOH, K_2CO_3 or triethylamine) and an appropriate organic solvent (e.g. CH_2Cl_2, THF, acetonitrile, toluene, or mixtures of such solvents);

(b) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and D represents -OH or -N(H)R^{10}, wherein R^{10} is as hereinbefore defined, reaction of a compound of formula IV,



IV

wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula V,

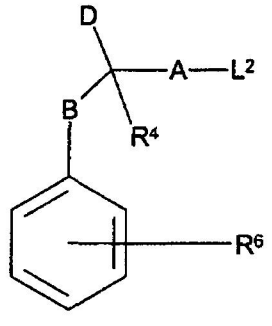


V

wherein Y represents O or N(R^{10}) and R^4, R^6, R^{10} and B are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. 60°C to reflux) in the

presence of a suitable solvent (e.g. a lower alkyl alcohol (e.g. IPA), acetonitrile, or a mixture of a lower alkyl alcohol and water);

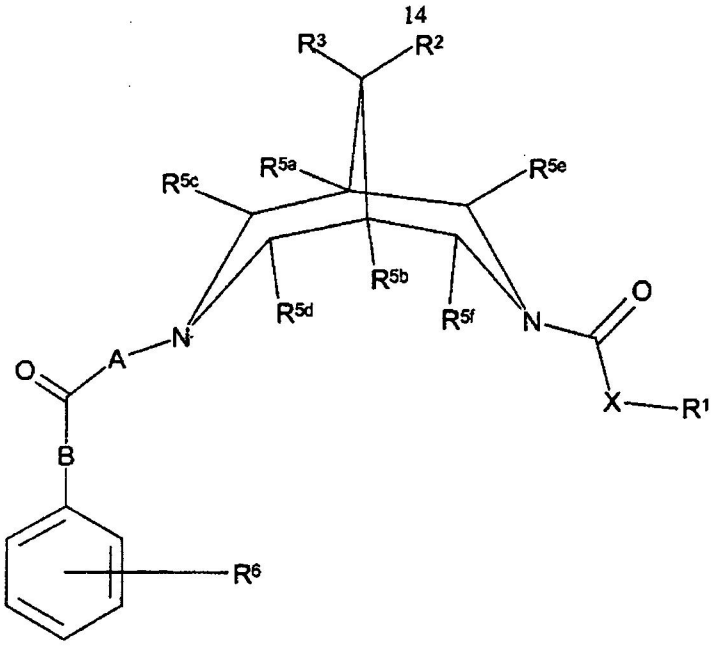
(c) reaction of a compound of formula IV, as hereinbefore defined, with a compound of formula VI,



VI

wherein L^2 represents a leaving group (e.g. mesylate, tosylate or Hal, where Hal is as hereinbefore defined) and R^4, R^6, A, B and D are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 35°C and reflux temperature) in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine or K_2CO_3) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or dimethylsulfoxide);

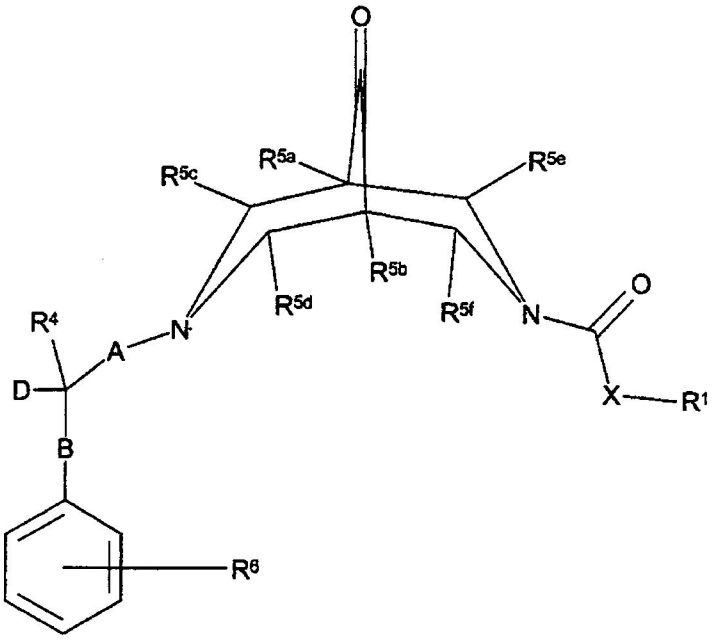
(d) for compounds of formula I in which D represents H or OH and R^4 represents H, reduction of a compound of formula VII,



VII

wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and X are as hereinbefore defined, in the presence of a suitable reducing agent and under appropriate reaction conditions; for example, for formation of compounds of formula I in which D represents -OH, reduction may be performed under mild reaction conditions in the presence of e.g. sodium borohydride and an appropriate organic solvent (e.g. THF); and for formation of compounds of formula I in which D represents H, reduction may be performed by activating the relevant C=O group using an appropriate agent (such as tosylhydrazine) in the presence of a suitable reducing agent (e.g. sodium borohydride or sodium cyanoborohydride) and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alkyl alcohol);

(e) for compounds of formula I in which R^2 and R^3 both represent H, reduction of a corresponding compound of formula VIII,



VIII

wherein R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B, D and X are as hereinbefore defined, and in which the bridgehead C=O group may be activated using an appropriate agent, such as tosylhydrazine, in the presence of a suitable reducing agent (e.g. sodium borohydride or sodium cyanoborohydride) and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alkyl alcohol); when the C=O group is activated, the activation step may be carried out at between room and reflux temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. a lower alkyl alcohol such as methanol, ethanol or IPA), whereafter the reducing agent may be added to the reaction mixture and the reduction carried out at between 60°C and reflux, advantageously in the presence of a suitable organic acid (e.g. acetic acid);

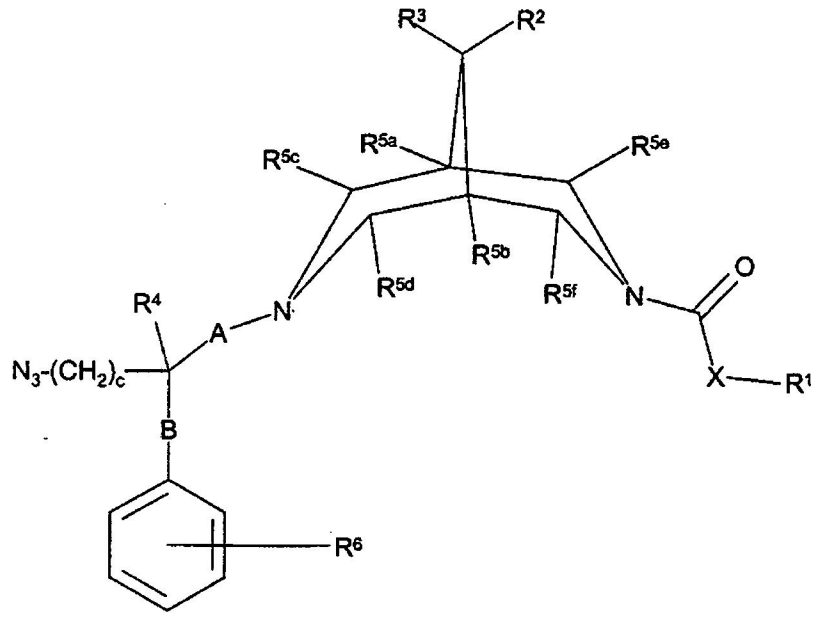
(f) for compounds of formula I in which one of R^2 and R^3 represents H and the other represents -OH, reduction of a corresponding compound of formula VIII, as hereinbefore defined, in the presence of a mild reducing agent, e.g. sodium borohydride, and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alcohol such as methanol or ethanol);

(g) for compounds of formula I in which R^2 and/or R^3 represent $OC(O)R^8$ and R^8 is as hereinbefore defined, coupling of a corresponding compound of formula I in which R^2 and/or R^3 (as appropriate) represent OH and a compound of formula VIIIA,

$$R^8CO_2H \qquad \text{VIIIA}$$

wherein R^8 is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a suitable coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), an appropriate catalyst (e.g. 4-dimethylaminopyridine) and a reaction-inert organic solvent (e.g. THF);

(h) for compounds of formula I in which D represents $-(CH_2)_cNH_2$, reduction of a corresponding compound of formula IX,



IX

wherein c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and X are as hereinbefore defined, for example by hydrogenation at a suitable pressure in the presence of a suitable catalyst (e.g. palladium on carbon) and an appropriate solvent (e.g. a water-ethanol mixture);

(i) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)NH(R^{17})$, in which R^{11} and R^{17} are as hereinbefore defined, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as hereinbefore defined except that is does not represent $C(O)R^{20}$ in which R^{20} is as hereinbefore defined, with a compound of formula X,

$$R^{17}N=C=O \qquad X$$

wherein R^{17} is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a suitable solvent (e.g. benzene);

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

(k) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)R^{18}$, in which R^{11} and R^{18} are as hereinbefore defined, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as hereinbefore defined except that it does not represent $C(O)R^{20}$, with a compound of formula XI,

$$R^{18}C(O)R^{x} \qquad XI$$

wherein R^{x} represents a suitable leaving group, such as C_{1-4} alkoxy, Hal (e.g. Cl, Br) or *p*-nitrophenyl and R^{18} is as hereinbefore defined, for example at between ambient and reflux temperature in the presence of a

suitable solvent (e.g. methanol or DMSO) and (as appropriate) a suitable base (e.g. K_2CO_3 or TEA);

(l) for compounds of formula I in which D represents -N(H)R^{10} and R^{10} is as hereinbefore defined except that it does not represent H or -C(NH)NH_2, reaction of a corresponding compound wherein D represents -NH_2 with a compound of formula XIA,

$$R^{10a}L^1 \qquad \text{XIA}$$

wherein R^{10a} represents R^{10} as hereinbefore defined, except that it does not represent H or –C(NH)NH_2 and L^1 is as hereinbefore defined, for example under conditions that are known to those skilled in the art;

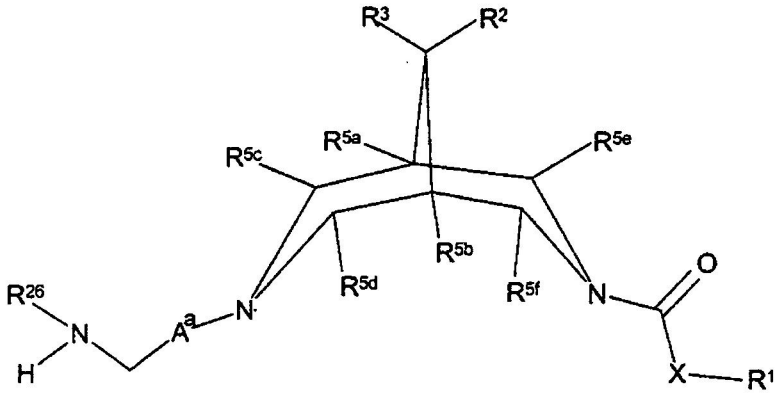
(m) for compounds of formula I which are bispidine-nitrogen N-oxide derivatives, oxidation of the corresponding bispidine nitrogen of a corresponding compound of formula I, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. *m*-chloroperbenzoic acid), for example at 0°C in the presence of a suitable organic solvent (e.g. DCM);

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

$$R^aHal \qquad \text{XII}$$

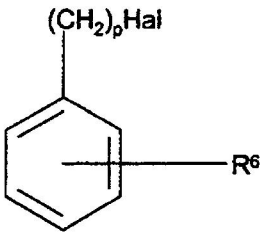
wherein R^a represents C_{1-4} alkyl and Hal is as hereinbefore defined, for example at room temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. DMF), followed by purification (using e.g. HPLC) in the presence of a suitable counter-ion provider (e.g. NH_4OAc);

(o) for compounds of formula I in which D and R^4 both represent H, A represents C_{1-6} alkylene, B represents $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ and R^{26} and p are as hereinbefore defined, reaction of a compound of formula XIII,



XIII

wherein A^a represents C_{1-6} alkylene and R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{26} and X are as hereinbefore defined with a compound of formula XIV,



XIV

wherein R^6, p and Hal are as hereinbefore defined, for example at 40°C in the presence of a suitable organic solvent (e.g. acetonitrile);

(p) reaction of a compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula XV,

R^1XH XV

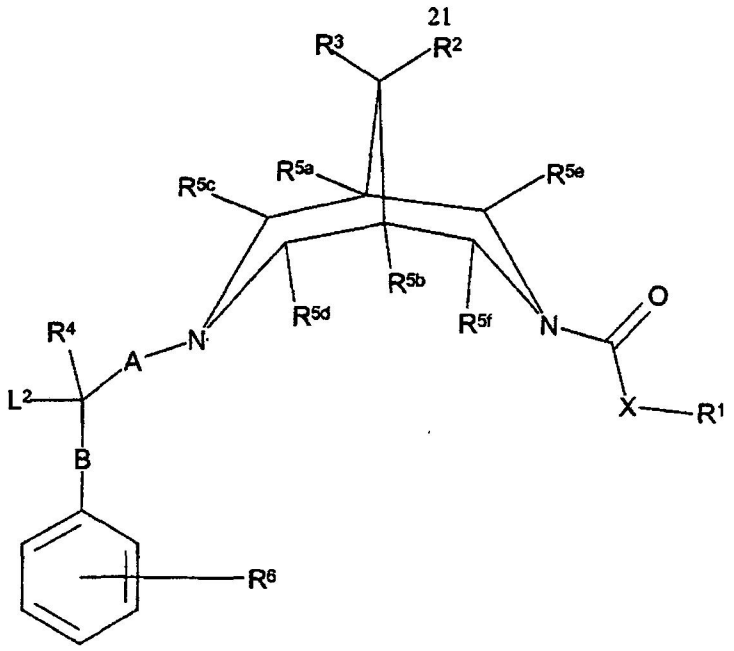
wherein R^1 and X are as hereinbefore defined, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole, for example by refluxing in the presence of a suitable organic solvent (e.g. THF);

(q) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2, reaction of a corresponding compound of formula I, in which D represents OH with a compound of formula XVI,

$$R^{9a}OH \qquad XVI$$

wherein R^{9a} represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2 and d and Het^2 are as hereinbefore defined, for example at between ambient (e.g. 25°C) and reflux temperature, under Mitsunobu-type conditions (i.e. in the presence of e.g. triphenylphosphine, an azodicarboxylate derivative (e.g. 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine) and a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane));

(r) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2, reaction of a compound of formula XVII,



XVII

wherein L^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A and B are as hereinbefore defined with a compound of formula XVI as hereinbefore defined, for example at between ambient (e.g. 25°C) and reflux temperature, under Williamson-type conditions (i.e. in the presence of an appropriate base (e.g. KOH or NaH) and a suitable organic solvent (e.g. dimethylsulfoxide or DMF));

(s) for compounds of formula I in which R^9 represents $C(O)R^{12}$ and R^{12} is as hereinbefore defined, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents OH with a compound of formula XVIII,

$$R^{12}CO_2H \qquad \text{XVIII}$$

wherein R^{12} is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a suitable coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), an appropriate catalyst (e.g. 4-dimethylaminopyridine) and a reaction-inert organic solvent (e.g. THF);

(t) for compounds of formula I in which one or both of R^2 and R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ in which one or both of R^{7a} and R^{7b} represents C_{1-6}

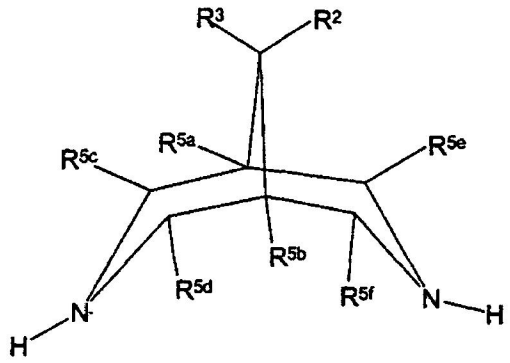
alkyl, alkylation of a corresponding compound of formula I in which R^2 and/or R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ (as appropriate) in which R^{7a} and/or R^{7b} (as appropriate) represent H, using a compound of formula XVIIIA,

$$R^{7c}L^1 \qquad \text{XVIIIA}$$

wherein R^{7c} represents C_{1-6} alkyl and L^1 is as hereinbefore defined, for example under conditions that are well known to those skilled in the art; or

(u) conversion of one R^6 substituent to another using techniques well known to those skilled in the art.

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

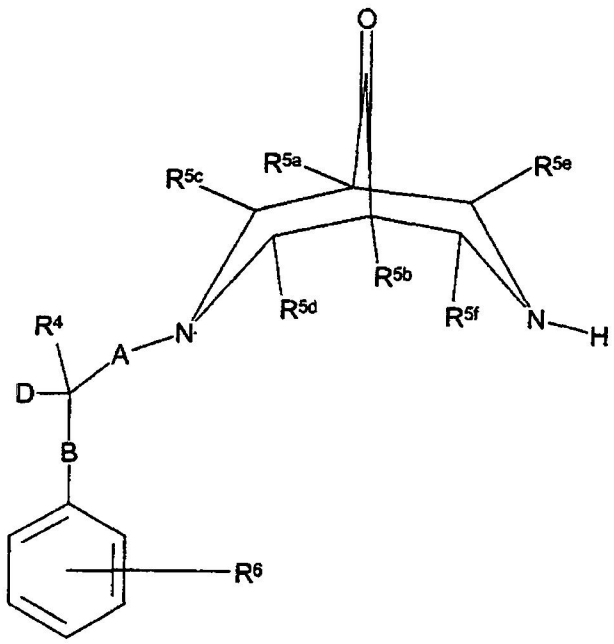


XIX

wherein R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} are as hereinbefore defined, with a compound of formula VI as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (c)).

Compounds of formula II in which A represents CH_2 and D represents OH or $N(H)R^{10}$ may be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined with a compound of formula V as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (b)).

Compounds of formula II in which R^2 and R^3 both represent H may be prepared by reduction of a compound of formula XX,



XX

wherein R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and D are as hereinbefore defined, and in which the C=O group may be activated using an appropriate agent, such as tosylhydrazine, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (e)).

Compounds of formula II in which R^2 represents OH and R^3 represents optionally substituted C_{1-4} alkyl, may be prepared by reaction of a compound of formula XX, or a protected derivative thereof, with a compound of formula XXI,

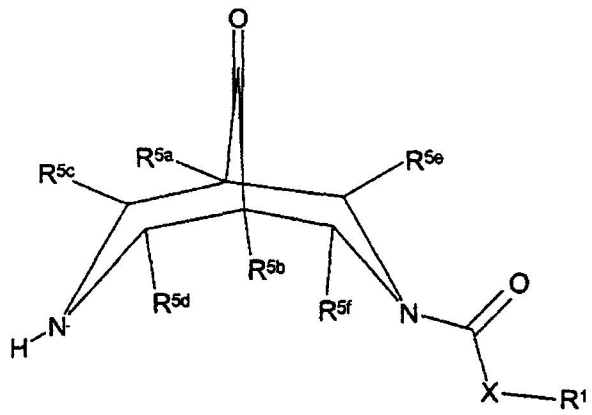
$$R^{3a}MgHal \qquad XXI$$

wherein R^{3a} represents C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated with one or more cyano groups) and Hal is as hereinbefore defined, for example at between -25°C and ambient temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. diethyl ether).

Compounds of formula IV may be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined, with a compound of formula III as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (a)).

Compounds of formula IV may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined, with a compound of formula XV, as hereinbefore defined, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (p)).

Compounds of formula IV in which R^2 and R^3 represent H may alternatively be prepared by reduction of a corresponding compound of formula XXII,



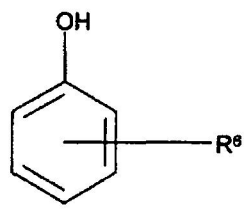
XXII

wherein R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} and X are as hereinbefore defined, and in which the bridgehead C=O group may be activated using an appropriate agent, such as tosylhydrazine, for example as described hereinbefore for compounds of formula I (process step (e)).

Compounds of formula IV in which one or more of R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and/or R^{5f} represent C_{1-3} alkyl may be prepared by reaction of a compound of formula IV in which R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and/or R^{5f} (as appropriate) represent H, with an appropriate alkylating agent (e.g. dimethyl sulfate), for example in the presence of a suitable strong base (e.g. *s*-BuLi), N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine and a reaction-inert solvent (e.g. THF).

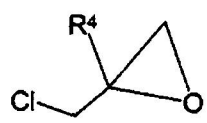
Compounds of formula V may be prepared in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art. For example, compounds of formula V in which:

(1) B represents $-CH_2O-$ and Y represents O may be prepared by reaction of a compound of formula XXIII,



XXIII

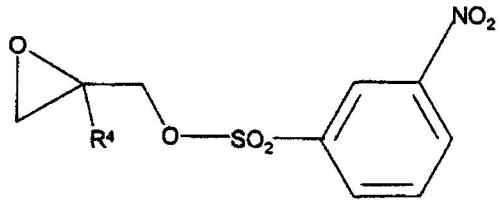
wherein R^6 is as hereinbefore defined, with a compound of formula XXIV,



XXIV

wherein R^4 is as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 60°C and reflux temperature) in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3 or NaOH) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or toluene/water), or as otherwise described in the prior art;

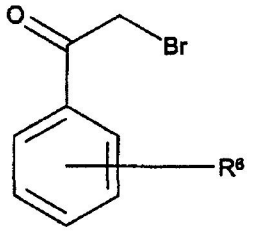
(2) B represents $-CH_2O-$ and Y represents O may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XXIII, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXV,



XXV

wherein R^4 is as hereinbefore defined, for example at between room temperature and elevated temperature (e.g. 40°C) in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3 or potassium ethoxide) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or DMF);

(3) B represents a single bond, Y represents O and R^4 represents H may be prepared by reduction of a compound of formula XXVI,

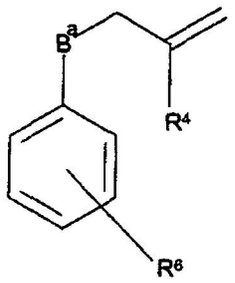


XXVI

wherein R^6 is as hereinbefore defined, for example at between -15°C and room temperature in the presence of a suitable reducing agent (e.g. $NaBH_4$) and an appropriate organic solvent (e.g. THF), followed by an internal displacement reaction of the resultant intermediate, for example at room temperature in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile);

(4) B represents C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_2-$ or

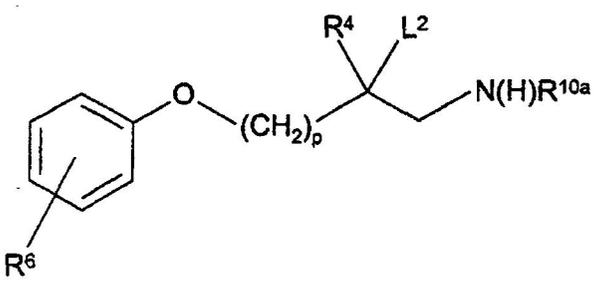
$-(CH_2)_pO-$ (in which latter three groups p represents 1, 2, 3 or 4) and Y represents O may be prepared by oxidation of a compound of formula XXVII,



XXVII

in which B^a represents a single bond, C_{1-3} alkylene, $-(CH_2)_{p-1}N(R^{26})-$, $-(CH_2)_{p-1}S(O)_2-$ or $-(CH_2)_{p-1}O-$ (in which latter three groups p represents 1, 2, 3 or 4) and R^{26} is as hereinbefore defined, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. *m*-chloroperbenzoic acid), for example by refluxing in the presence of a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane); or

(5) B represents $-(CH_2)_pO-$, Y represents $N(R^{10})$ and R^{10} represents $-S(O)_2R^{15a}$ or $-C(O)OR^{19}$ may be prepared by cyclisation of a compound of formula XXVIIA,



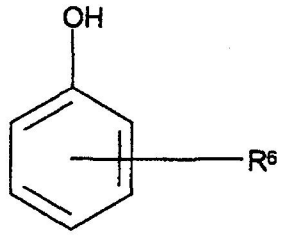
XXVIIA

wherein R^{10a} represents $-S(O)_2R^{15a}$ or $-C(O)OR^{19}$ and p, R^4, R^6, R^{15a}, R^{19} and L^2 are as hereinbefore defined, for example at between 0°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydroxide) and an appropriate solvent (e.g. dichloromethane, water, or a mixture thereof)

and, if necessary a phase transfer catalyst (such as tetrabutylammonium hydrogensulfate).

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

(1) B represents $-(CH_2)_pO-$ may be prepared by coupling a compound of formula XXVIII,



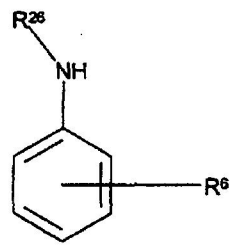
XXVIII

wherein R^6 is as hereinbefore defined, to a compound of formula XXIX,

$$L^4\text{-}(CH_2)_p\text{-}C(D)(R^4)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XXIX}$$

wherein L^4 represents a suitable leaving group (e.g. Hal) and Hal, p, R^4, A, D and L^2 are as hereinbefore defined;

(2) B represents $-C(O)N(R^{26})-$ may be prepared by coupling a compound of formula XXX,



XXX

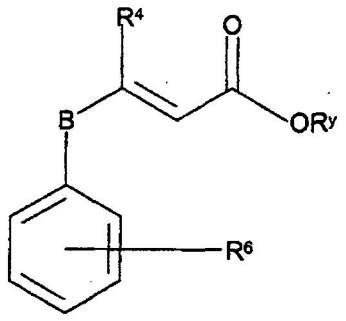
wherein R^6 and R^{26} are as hereinbefore defined, to a compound of formula XXXI,

$$L^4\text{-}C(O)\text{-}C(D)(R^4)\text{-}A\text{-}L^2 \qquad \text{XXXI}$$

wherein L^4, R^4, A, D and L^2 are as hereinbefore defined;

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

Compounds of formula VI in which A represents C_2-alkylene and D represents OR^9, in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2 may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XVI as hereinbefore defined with a compound of formula XXXII,



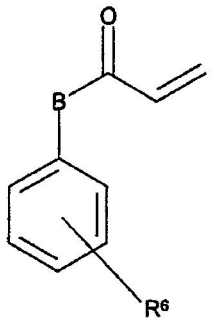
XXXII

wherein R^y represents C_{1-4} alkyl or aryl (which two groups are optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl or halo) and R^4, R^6 and B are as hereinbefore defined, for example at between ambient temperature (e.g. 25°C) and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile), followed by conversion of the ester functionality to an L^2 group (in which L^2 is as hereinbefore defined), under conditions that are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula V and VI in which B represents $-(CH_2)_pS(O)-$ or $-(CH_2)_pS(O)_2-$ may be prepared by oxidation of a corresponding compound of formula V or VI (as appropriate) wherein B represents $-(CH_2)_pS-$, wherein p is as hereinbefore defined, in the presence of an appropriate amount of a suitable oxidising agent (e.g. *m*-chloroperbenzoic acid) and an appropriate organic solvent.

Compounds of formula VII may be prepared in a similar fashion to compounds of formula I (see, for example, process steps (a), (b) or (c)).

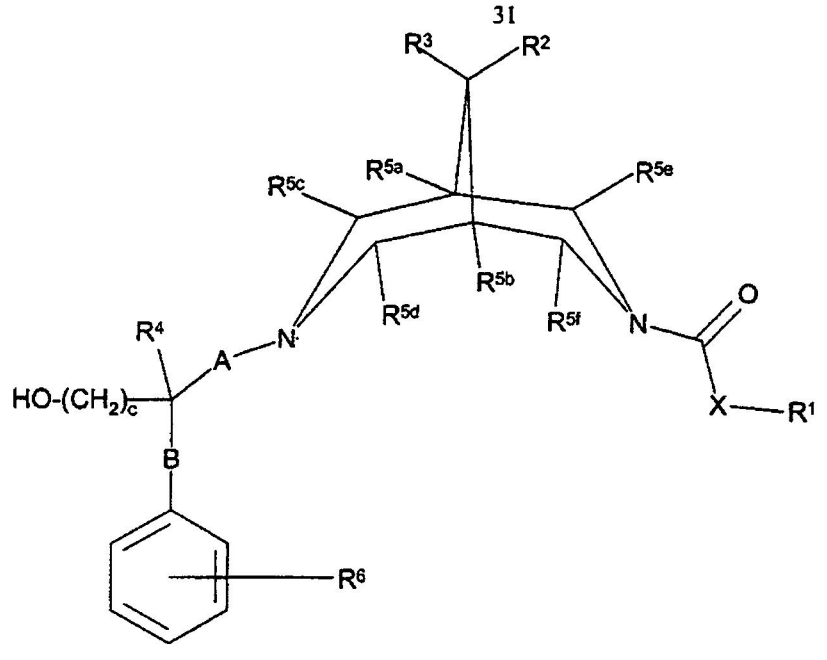
Alternatively, compounds of formula VII in which A represents C_2 alkylene may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula IV, as hereinbefore defined with a compound of formula XXXIII,



XXXIII

wherein R^6 and B are as hereinbefore defined, for example a room temperature in the presence of a suitable organic solvent (e.g. ethanol).

Compounds of formula IX may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXXIIIA,



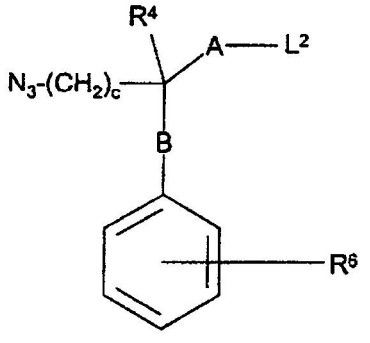
XXXIIIA

wherein c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A and B are as hereinbefore defined with a compound of formula XXXIV,

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

wherein R^y is as hereinbefore defined, for example at between -10 and 25°C in the presence of a suitable solvent (e.g. dichloromethane), followed by reaction with a suitable source of the azide ion (e.g. sodium azide) for example at between ambient and reflux temperature in the presence of an appropriate solvent (e.g. DMF) and a suitable base (e.g. $NaHCO_3$).

Compounds of formula IX may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula IV as hereinbefore defined with a compound of formula XXXIVA,



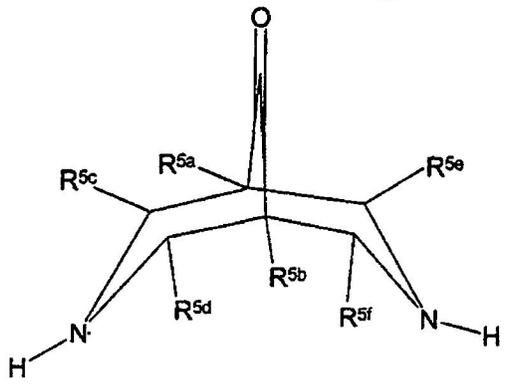
XXXIVA

wherein L^2, R^4, R^6, A, B and c are as hereinbefore defined, for example under analogous conditions to those described hereinbefore for preparation of compounds of formula I (process step (c)).

Compounds of formula XIII may be prepared by removing an optionally substituted benzyloxycarbonyl unit from (i.e. deprotecting) a corresponding compound of formula I in which D and R^4 both represent H and B represents $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)-$, A represents A^a and A^a is as hereinbefore defined under conditions which are well known to those skilled in the art.

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

Compounds of formula XIX in which R^2 and R^3 both represent H may be prepared by reduction of a compound of formula XXXV,



XXXV

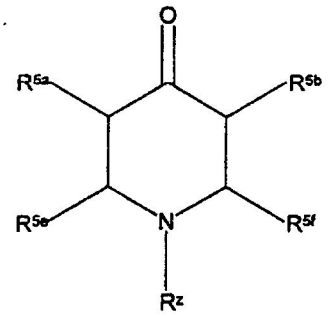
wherein R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} are as hereinbefore defined, under appropriate conditions (for example conditions such as those described in respect of the preparation of compounds of formula I (process step (e))).

Compounds of formula XIX in which R^2 represents OH and R^3 represents R^{3a} may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXXV as hereinbefore defined, with a compound of formula XXI as hereinbefore defined, under appropriate conditions (for example conditions such as those described for the production of compounds of formula II in which R^2 represents OH and R^3 represents R^{3a}).

Compounds of formula XXXIIIA may be prepared in analogous fashion to corresponding compounds of formula I.

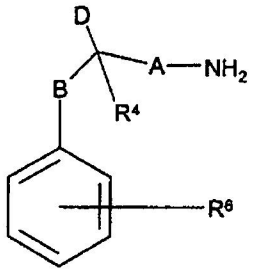
Compounds of formula XXXIVA may be prepared in analogous fashion to compounds of formula IX (i.e. from the corresponding alcohol including a $-(CH_2)_cOH$ group).

Compounds of formulae VIII, XX, XXII and XXXV (in which, in all cases, R^{5c} and R^{5d} both represent H) may be prepared, advantageously, by reaction of a compound of formula XXXVI,



XXXVI

wherein R^z represents H or -C(O)XR^1 and R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5e}, R^{5f} and X are as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof, with (as appropriate) either (1) a compound of formula XXXVII,



XXXVII

or a protected derivative thereof, wherein R^4, R^6, A, B and D are as hereinbefore defined, or (2) NH_3 (or a protected (e.g. benzyl) derivative thereof), in all cases in the presence of a formaldehyde (i.e. an appropriate source of formaldehyde, such as paraformaldehyde or formalin solution).

The formation of compounds of formulae VIII, XX, XXII and XXXV may be carried out in this way for example at between room temperature and reflux (depending upon the concentration of the reactants) in the presence of an appropriate solvent (e.g. ethanol or methanol) and, preferably, in the presence of an organic acid (e.g. a C_{1-6} carboxylic acid, especially acetic acid).

The skilled person will also appreciate that this process may also be used to prepare compounds of formula I in which R^{5e} and R^{5f} are H, and R^{5c} and/or R^{5d} are other than H, for example by:

(i) reacting a compound of formula XXXVI in which R^z represents -C(O)XR^1 and R^{5e} and/or R^{5f} is/are other than H with, for example, benzylamine or a derivative thereof;

(ii) removal of the -C(O)XR^1 unit;

(iii) reaction at the free bispidine nitrogen of the resultant compound with a compound of formula VI as hereinbefore defined;

(iv) removal of the benzyl protecting group; and

(v) reaction at the free bispidine nitrogen of the resultant compound with, for example a compound of formula III or XV as hereinbefore defined,

under conditions well known to those skilled in the art including those described hereinbefore. This reaction will be accompanied by, at some point, conversion of the bridgehead carbonyl functionality to the desired R^2/R^3 groups.

Compounds of formula XXXVII are well known in the literature or are readily available using known techniques. For example, compounds of formula XXXVII wherein D represents -OH, R^4 represents H and A represents CH_2 may be prepared by reaction of a compound of formula V in which R^4 represents H with ammonium hydroxide under conditions which are well known to those skilled in the art.

Compounds of formulae III, VIIIA, X, XI, XIA, XII, XIV, XV, XVI, XVIII, XVIIIA, XXI, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIIA, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV and XXXVI and derivatives thereof, are either commercially available, are known in the

literature, or may be obtained either by analogy with the processes described herein, or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard techniques, from readily available starting materials using appropriate reagents and reaction conditions.

Substituents on the aryl (e.g. phenyl), and (if appropriate) heterocyclic, group(s) in compounds defined herein may be converted to other substituents using techniques well known to those skilled in the art. For example, nitrobenzene may be reduced to an aminobenzene, hydroxy may be converted to alkoxy, alkoxy may be hydrolysed to hydroxy etc.

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

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

Functional groups which it is desirable to protect include hydroxy, amino and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl and diarylalkylsilyl groups (e.g. *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl and alkylcarbonyloxy groups (e.g. methyl- and ethylcarbonyloxy groups). Suitable protecting groups for amino include benzyl, *tert*-butyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl. Suitable protecting groups for carboxylic acid include C_{1-6} alkyl or benzyl esters.

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

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

The use of protecting groups is fully described in "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973), and "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

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

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

"prodrugs". Moreover, certain compounds of formula I may act as prodrugs of other compounds of formula I.

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

Some of the intermediates referred to hereinbefore are novel. According to a further aspect of the invention there is thus provided: (a) a compound of formula II as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (b) a compound of formula IV as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (c) a compound of formula VIII as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (d) a compound of formula XX as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; and (e) a compound of formula XXII as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof.

Medical and pharmaceutical use

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

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

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

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

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

In the treatment of arrhythmias, compounds of the invention have been found to selectively delay cardiac repolarization, thus prolonging the QT interval, and, in particular, to exhibit class III activity. Although compounds of the invention have been found to exhibit class III activity in particular, in the treatment of arrhythmias, their mode(s) of activity is/are not necessarily restricted to this class.

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

Pharmaceutical preparations

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

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

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

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.05 to 5.0 mg/kg body weight at parenteral administration.

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

PAV99-06-16 145

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

Biological Tests

Test A

Primary Electrophysiological Effects In Anaesthetised Guinea Pigs

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

Anaesthesia was induced by an intraperitoneal injection of pentobarbital (40 to 50 mg/kg) and catheters were introduced into one carotid artery (for blood pressure recording and blood sampling) and into one jugular vein (for drug infusions). Needle electrodes were placed on the limbs for recording of ECGs (lead II). A thermistor was placed in the rectum and the animal was placed on a heating pad, set to a rectal temperature of between 37.5 and 38.5°C.

A tracheotomy was performed and the animal was artificially ventilated with room air by use of a small animal ventilator, set to keep blood gases within

the normal range for the species. In order to reduce autonomic influences both vagi were cut in the neck, and 0.5 mg/kg of propranolol was given intravenously, 15 minutes before the start of the experiment.

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

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

The test procedure consisted of taking two basal control recordings, 5 minutes apart, during both pacing and sinus rhythm. After the second control recording, the first dose of the test substance was infused in a volume of 0.2 mL into the jugular vein catheter for 30 seconds. Three minutes later, pacing was started and a new recording was made. Five minutes after the previous dose, the next dose of test substance was

PAJ99-08-18 147

administered. Six to ten consecutive doses were given during each experiment.

Data analysis

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

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

PRJ99-06-16 148

The invention is illustrated by way of the following examples.

Examples

General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on a Finnigan MAT TSQ 700 triple quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray interface (FAB-MS) and VG Platform II mass spectrometer equipped with an electrospray interface (LC-MS), a Hewlett Packard model 6890 gas chromatograph connected to a Hewlett-Packard model 5973A mass spectrometer *via* a Hewlett Packard HP-5-MS GC column, or a Shimadzu QP-5000 GC/mass spectrometer (CI, methane). ^{1}H NMR and ^{13}C NMR measurements were performed on a BRUKER ACP 300 and Varian UNITY plus 400 and 500 spectrometers, operating at ^{1}H frequencies of 300, 400 and 500 MHz respectively, and at ^{13}C frequencies of 75.5, 100.6 and 125.7 MHz respectively. Alternatively, ^{13}C NMR measurements were performed on a BRUKER ACE 200 spectrometer at a frequency of 50.3 MHz.

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

Example 1

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-one

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597.

(ii) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597, using 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-one (from step (i) above) in place of N-benzyl-N'-methylbispidone.

(iii) 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

A solution of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above; 97 g; 6.4 mmol) in aqueous ethanol (95%) was hydrogenated over 5% Pd/C at 1 atm. until tlc indicated that the reaction was complete. The catalyst was removed by filtration through a pad of Celite®, and the filtrate concentrated under reduced pressure to give the sub-title compound in quantitative yield.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 30.1, 33.4, 36.0, 52.5, 59.6, 64.3, 126.9, 128.3, 128.7, 138.8.

(iv) *tert*-Butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Di-*tert*-butyl dicarbonate was added slowly to a solution of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (iii) above; 60 g; 277 mmol) in THF (600 mL). The reaction was stirred at rt until all of the starting material had been consumed (as indicated by tlc). The solvent was then removed under reduced pressure to give a quantitative yield of the sub-title compound.

(v) *tert*-Butyl 7-benzyl-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine (0.98 g; 8.4 mmol) and subsequently *s*-BuLi in cyclohexane (8.46 mL; 1.3 M; 11.0 mmol) was

added to a cooled (-70°C), stirred solution of *tert*-butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iv) above; 2.65 g; 8.4 mmol) in THF (17 mL) under an inert atmosphere (N_2). The reaction mixture was then allowed to warm to -40°C, at which temperature it was stirred for 1 h. The temperature was lowered again to -70°C, and a solution of dimethyl sulfate (1.64 g; 13.0 mmol) in THF (5 mL) was added. The temperature was then allowed to reach rt before the solvent was evaporated and the residue partitioned between diethyl ether and water. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4), concentrated and subjected to column chromatography (CH_2Cl_2:MeOH; 40:1) to give the sub-title compound in a 30% yield.

(vi) *tert*-Butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in a 65% yield according to the procedure described in step (v) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-2-methyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (v) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

(vii) *tert*-Butyl 2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure described in step (iii) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (vi) above) in place of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(viii) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The title compound was prepared in 75% yield (after purification by column chromatography) according to the procedure described in Example

PHJ99-06-18 151

2(iii) below, using *tert*-butyl 2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (vi) above) in place of 3-benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

FAB-MS: m/z = 430.0 $(M + H)^+$

^{13}C NMR in CD_3CN: δ 18.75, 21.04, 28.32, 28.57, 35.38, 36.91, 51.37, 53.24, 55.69, 59.31, 61.03, 62.19, 66.18, 71.85, 79.09, 104.32, 116.23, 119.76, 134.83, 156.62, 163.26

Example 2

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) 4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonitrile

Epichlorohydrin (800 mL) and K_2CO_3 (414 g) were added to a stirred solution of *p*-cyanophenol (238 g) in 2.0 L of acetonitrile. The reaction mixture was brought to reflux under an inert atmosphere for 2 h before being filtered whilst still hot. The resulting filtrate was concentrated to give a clear oil. This was crystallized from di-*iso*-propyl ether to give the sub-title compound in a 75% yield.

(ii) 3-Benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

Ethyl acetate (10 mL) saturated with HCl was added to a stirred solution of *tert*-butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from Example 1(vi) above; 1.04 g; 3.01 mmol) in ethyl acetate (5 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at rt, before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was redissolved in EtOH and passed through an ion-exchange resin

PHJ99-08-16

(Amberlyst® IRA 400), concentrated and then lyophilised to give the sub-title compound in quantitative yield.

(iii) 3-Benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

A mixture of from 3-benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above; 11.1 g; 45.5 mmol) and 4-(2-oxiranylmethoxy)-benzonitrile (from step (i) above; 7.97 g; 45.5 mmol) in IPA-water (44 mL of 9:1) was stirred at 60°C for 12 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue re-dissolved in CH_2Cl_2 and washed with first brine then water. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The crude mixture consisted of 4 diastereoisomers (a mixture of 2 diastereomeric pairs). The diastereomeric pairs were separated by chromatography on silica (DCM with 10% NH_3 satd. MeOH).

(iv) 3-[3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

The sub-title compound pairs was prepared in quantitative yield according to the procedure described in Example 1(iii), using the diastereomeric pairs of 3-benzyl-7-[3-(4-cyano-phenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane (pair from step (iii) above) in place of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(v) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 1

The title compound was prepared in 50% yield according to the procedure described in Example 1(iv), using 3-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane

(Diastereomers 1 from step (iv) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

FAB-MS: m/z = 429.9 $(M + H)^+$

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 11.13, 19.52, 28.15, 28.49, 34.46, 35.89, 44.80, 48.86, 53.27, 54.98, 61.15, 70.04, 70.72, 79.65, 103.87, 115.33, 119.15, 133.81, 156.23, 162.15

(vi) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 2

The title compound was prepared in 50% yield according to the procedure described in Example 1(iv), using 3-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane (Diastereoisomers 2 from step (iv) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

FAB-MS: m/z = 429.7 $(M + H)^+$

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 10.10, 19.68, 27.67, 28.69, 34.73, 36.01, 44.99, 48.92, 51.25, 52.56, 54.72, 65.01, 71.09, 79.49,103.97, 115.44, 119.24, 133.88, 155.56, 162.26

Example 3

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) 3-Benzyl-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 2(ii) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-2-methyl-3,7-

diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (Example 1(v) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

(ii) 3-Benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 2(iii) above, using 3-benzyl-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (i) above) in place of 3-benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(iii) 3-[3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 1(iii) above, using 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above) in place of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(iv) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above, using 3-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (iii) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

FAB-MS: m/z = 415.8 $(M + H)^+$

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 19.45, 28.55, 29.31, 33.77, 36.13, 44.54, 47.65, 57.32, 58.77, 59.84, 60.71, 62.28, 64.98, 70.48, 79.53, 103.96, 115.38, 119.17, 133.86, 155.42, 162.08

Example 4

tert-Butyl 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

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

The sub-title compound was prepared in a 90% yield according to the procedure described in Example 2(i) above, but using (*R*)-(-)-epichlorohydrin.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 44.4, 49.7, 69.0, 104.6, 115.3, 119.0, 134.0, 161.6.

(ii) 3-Benzyl-7-[(2*S*)-*3*-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 2(iii) above, using 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (from step (i) above) in place of 4-(2-oxiranylmethoxy)benzonitrile, giving a pair of diastereoisomers. the diastereoisomers were separated by column chromatography on silica (DCM and 10% NH_3 satd. MeOH).

(iii) 3-[(2*S*)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diaza bicyclo[3,3,1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

The sub-title compounds were prepared according to the procedure described in Example 3(iii) above, using 3-benzyl-7-[(2*S*)-*3*-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane (diastereoisomers 1 and 2 from step (ii) above) in place of 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabi-cyclo[3.3.1]nonane.

160
PRJ98-08-1B
156

(iv) *tert*-Butyl 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 1

Prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above, using 3-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (distereoisomers 1 from step (iii) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

ESI-MS: m/z = 429.9 $(M + H)^+$

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 10.09, 19.66, 27.67, 28.69, 34.72, 36.03, 44.99, 48.91, 51.24, 52.55, 54.71, 65.01, 71.09, 79.48, 103.96, 115.44, 119.23, 133.87, 155.56, 162.26

(v) *tert*-Butyl 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 2

Prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above, using 3-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (distereoisomers 2 from step (iii) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

ESI-MS: m/z = 429.8 $(M + H)^+$

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 11.22, 19.59, 27.33, 28.57, 34.54, 35.98, 44.90, 48.94, 53.35, 55.14, 61.29, 70.16, 70.76, 79.75, 103.97, 115.37, 119.23, 133.90, 155.51, 162.20

Example 5

The compounds of the above Examples 1 to 4 were tested in Test A above and were all found to exhibit D_{10} values of more than 6.0.

PRJ99-06-16

Abbreviations

AcOH =	acetic acid
aq. =	aqueous
atm. =	atmospheres
Bu =	butyl
DMF =	dimethylformamide
EI =	electron ionisation
Et =	ethyl
EtOAc =	ethyl acetate
EtOH =	ethanol
ESI =	electron spray interface
FAB =	fast atom bombardment
h =	hours
IPA =	*iso*-propanol
LC =	liquid chromatography
HPLC =	high performance liquid chromatography
Me =	methyl
MeCN =	acetonitrile
MeOH =	methanol
min. =	minutes
MS =	mass spectroscopy
NADPH =	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form
NMR =	nuclear magnetic resonance
Pd/C =	palladium on carbon
rt. =	room temperature
sat. =	saturated
THF =	tetrahydrofuran

PAV98-06-16

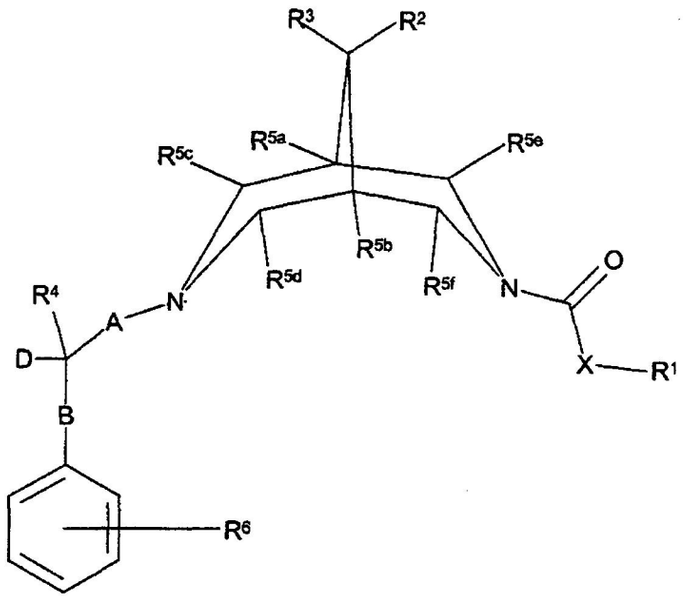
t.l.c. = thin layer chromatography

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

PRV99-06-16

Claims

1. A compound of formula I,



I

wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl, $-(CH_2)_a$-aryl, or $-(CH_2)_a$-Het^1 (all of which are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

a represents 0, 1, 2, 3, or 4;

Het^1 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

X represents O or S;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-3} alkyl;

substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

R^{15} and R^{15a} independently represent C_{1-6} alkyl, aryl or $-(CH_2)_k$-aryl (all of which are all optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents chosen from halo, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

c, d, f, h, j and k independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het^2 and Het^3 independently represent five to ten-membered heterocyclic rings containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

R^6 represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $N(H)C(O)OR^{20a}$), C_{1-6} alkoxy, $-C(O)N(H)R^{21}$, $-NHC(O)N(H)R^{22}$, $-N(H)S(O)_2R^{23}$ and/or $-OS(O)_2R^{24}$;

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

R^{20a}, R^{23} and R^{24} independently represent C_{1-6} alkyl;

A represents a single bond, C_{1-6} alkylene, $-N(R^{25})(CH_2)_m$-, $-O(CH_2)_m$- or $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n$- (in which latter three groups, the $-(CH_2)_m$- group is attached to the bispidine nitrogen atom and which latter four groups are optionally substituted by one or more -OH groups);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pN(R^{26})$-, $-(CH_2)_pS(O)_q$-, $-(CH_2)_pO$- (in which three latter groups, the $-(CH_2)_p$- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-C(O)N(R^{26})$- (in which latter group, the -C(O)- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4),

$-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ or $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (in which latter two groups, the $N(R^{26})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

m, n and p independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents 0, 1 or 2;

R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{27}$;

R^{26} represents H or C_{1-6} alkyl;

R^{27} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^4 or $-(CH_2)_r$-aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

Het^4 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

r represents 0, 1, 2, 3 or 4;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} do not all simultaneously represent H;

(b) R^{5a} and R^{5b} do not represent C_{1-3} alkyl when R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} all represent H; and

(c) when D represents -OH or $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ in which c represents 0, then:-

(i) A does not represent $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ or $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (in which n is 0); and/or

(ii) p does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$ or $-(CH_2)_pO-$.

2. A compound as claimed in Claim 1, wherein R^1 represents optionally substituted -$(CH_2)_a$-phenyl, in which a is 0, 1, 2 or 3, or optionally substituted, optionally unsaturated, linear, branched or cyclic, C_{1-8} alkyl (which latter group may also be interrupted by an oxygen atom).

3. A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein R^2 represents H.

4. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^3 represents H.

5. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^4 represents H or C_{1-3} alkyl.

6. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{5a} and R^{5b} either both represent H or both represent methyl.

7. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{5c}, R^{5d}, R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-2} alkyl.

8. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^6 represents one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally terminated by a $N(H)C(O)OR^{20a}$ group (in which R^{20a} represents C_{1-5} alkyl)), cyano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{21}$ and/or $-N(H)S(O)_2R^{23}$.

9. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein X represents O.

PAU99-06-15

10. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein A represents a single bond or linear, or branched, C_{1-4} alkylene (which group is also optionally interrupted by O).

11. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pO-$ or $-(CH_2)_pN(R^{26})-$ (in which latter two cases p is 1, 2 or 3).

12. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein D represents H, OR^9 (in which R^9 represents H, C_{1-3} alkyl or optionally substituted phenyl) or $N(H)R^{10}$ (in which R^{10} represents H or C_{1-4} alkyl).

13. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of Claims 1 to 12 in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

14. A pharmaceutical formulation for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia, comprising a compound as defined in any one of Claims 1 to 12.

15. A compound as defined in any one of Claims 1 to 12 for use as a pharmaceutical.

16. A compound as defined in any one of Claims 1 to 12 for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

17. The use of a compound as defined in any of one Claims 1 to 12 as active ingredient in the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

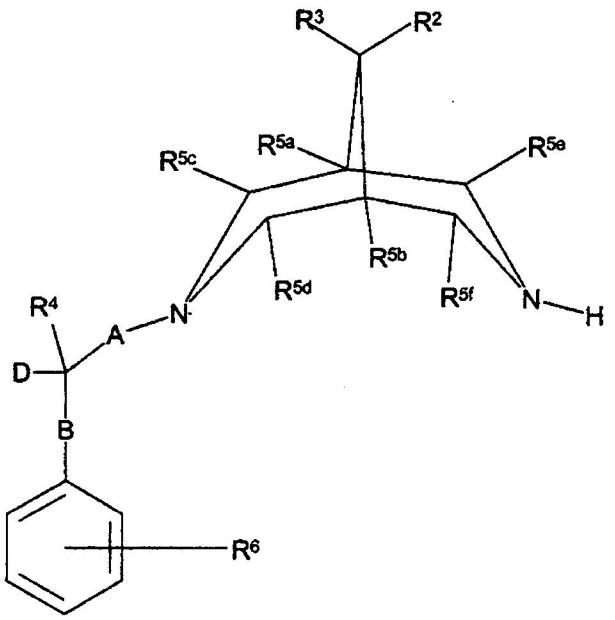
PRV39-06-16

18. The use as claimed in Claim 17, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

19. A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of Claims 1 to 12 to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

20. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in Claim 1 which comprises:

(a) reaction of a compound of formula II,



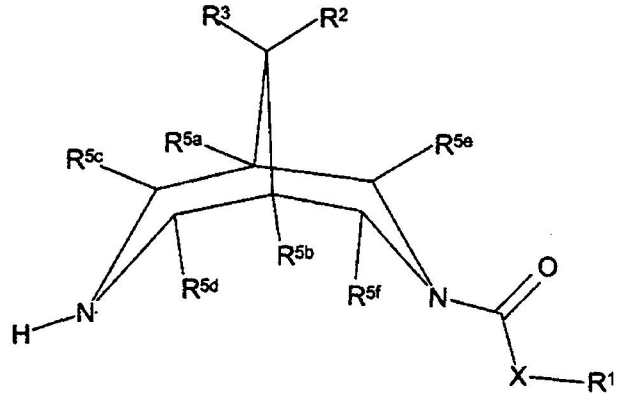
II

wherein R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1 with a compound of formula III,

$$R^1XC(O)L^1 \qquad \text{III}$$

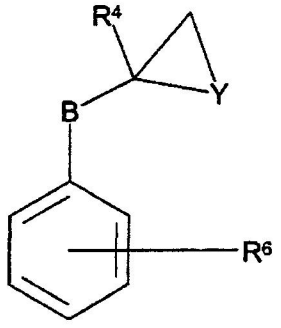
wherein L^1 represents a leaving group and R^1 and X are as defined in Claim 1;

(b) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and D represents -OH or -N(H)R^{10}, wherein R^{10} is as defined in Claim 1, reaction of a compound of formula IV,



IV

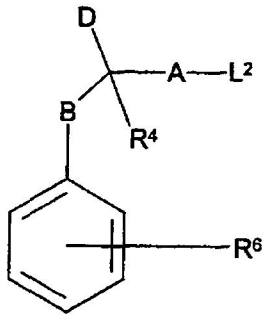
wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} and X are as defined in Claim 1, with a compound of formula V,



V

wherein Y represents O or N(R^{10}) and R^4, R^6, R^{10} and B are as defined in Claim 1;

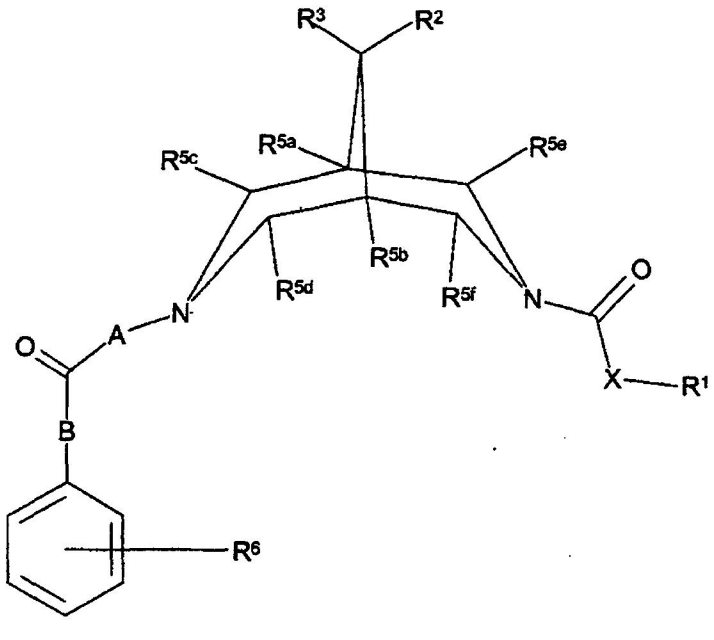
(c) reaction of a compound of formula IV, as defined above, with a compound of formula VI,



VI

wherein L^2 represents a leaving group and R^4, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1;

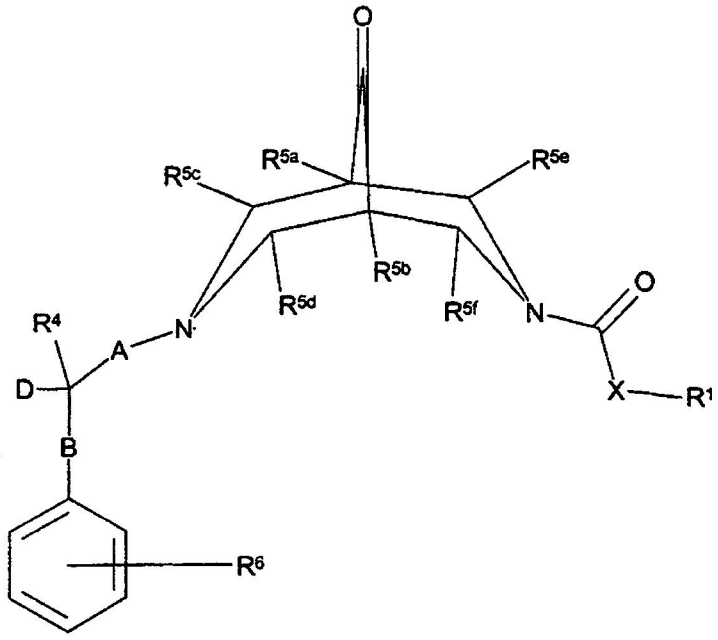
(d) for compounds of formula I in which D represents H or OH and R^4 represents H, reduction of a compound of formula VII,



VII

wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and X are as defined in Claim 1;

(e) for compounds of formula I in which one of R^2 and R^3 represents H or OH and the other represents H, reduction of a corresponding compound of formula VIII,



VIII

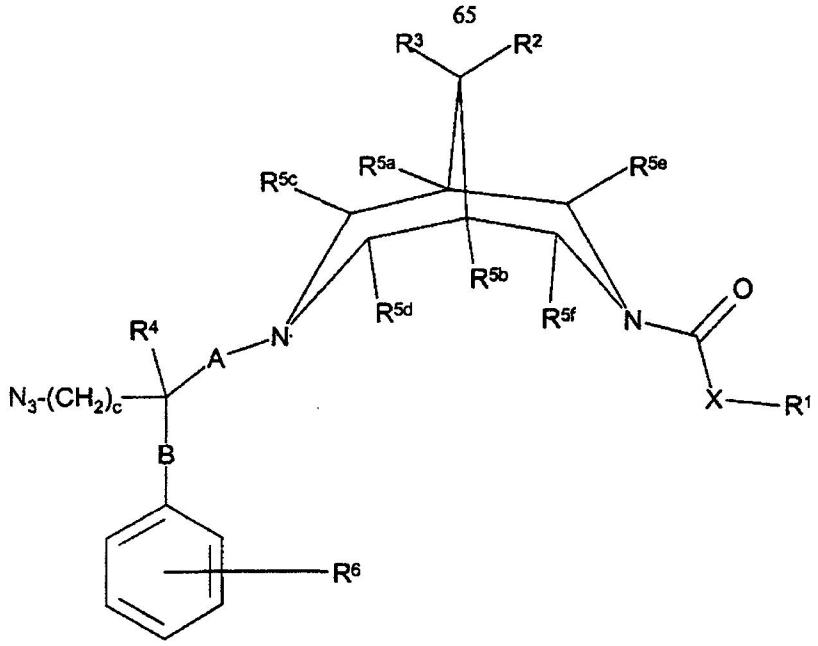
wherein R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B, D and X are as defined in Claim 1;

(f) for compounds of formula I in which R^2 and/or R^3 represent $OC(O)R^8$ and R^8 is as defined in Claim 1, coupling of a corresponding compound of formula I in which R^2 and/or R^3 (as appropriate) represent OH and a compound of formula VIIIA,

$$R^8CO_2H \qquad \text{VIIIA}$$

wherein R^8 is as defined in Claim 1;

(g) for compounds of formula I in which D represents $-(CH_2)_cNH_2$, reduction of a corresponding compound of formula IX,



IX

wherein c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and X are as defined in Claim 1;

(h) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)NH(R^{17})$, in which R^{11} and R^{17} are as defined in Claim 1, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as defined in Claim 1 except that is does not represent $C(O)R^{20}$ in which R^{20} is as defined in Claim 1, with a compound of formula X,

$$R^{17}N=C=O \qquad X$$

wherein R^{17} is as defined in Claim 1;

(i) for compounds of formula I in which D represents $-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-NH_2$ with oxalic acid diamide;

(j) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)R^{18}$, in which R^{11} and R^{18} are as defined in Claim 1, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as defined in Claim 1 except that it does not represent $C(O)R^{20}$, with a compound of formula XI,

PRUS-06-16
474
170

$R^{18}C(O)R^x$ XI

wherein R^x represents a suitable leaving group and R^{18} is as defined in Claim 1;

(k) for compounds of formula I in which D represents $-N(H)R^{10}$ and R^{10} is as defined in Claim 1 except that it does not represent H or $-C(NH)NH_2$, reaction of a corresponding compound wherein D represents $-NH_2$ with a compound of formula XIA,

$R^{10a}L^1$ XIA

wherein R^{10a} represents R^{10} as defined in Claim 1, except that it does not represent H or $-C(NH)NH_2$ and L^1 is as defined above;

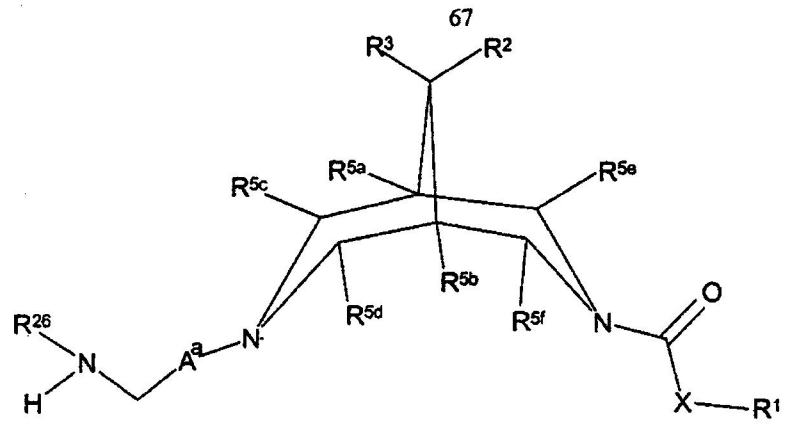
(l) for compounds of formula I which are bispidine-nitrogen N-oxide derivatives, oxidation of the corresponding bispidine nitrogen of a corresponding compound of formula I;

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

R^aHal XII

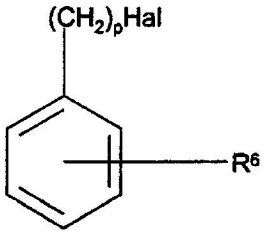
wherein R^a represents C_{1-4} alkyl and Hal represents Cl, Br or I;

(n) for compounds of formula I in which D and R^4 both represent H, A represents C_{1-6} alkylene, B represents $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ and R^{26} and p are as defined in Claim 1, reaction of a compound of formula XIII,



XIII

wherein A^a represents C_{1-6} alkylene and R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{26} and X are as defined in Claim 1 with a compound of formula XIV,



XIV

wherein R^6 and p are as defined in Claim 1 and Hal is defined above;

(o) reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula XV,

$$R^1XH \qquad XV$$

wherein R^1 and X are as defined in Claim 1, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole;

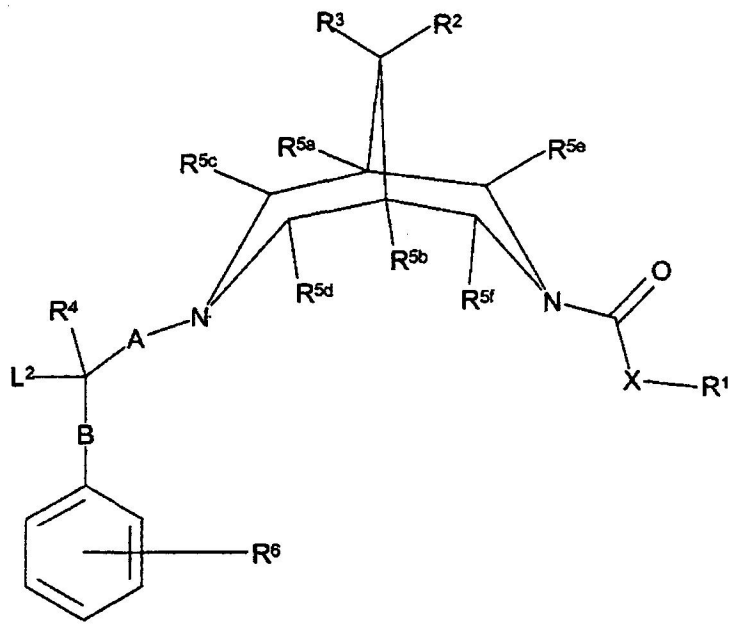
(p) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2, reaction of a corresponding compound of formula I, in which D represents OH with a compound of formula XVI,

$$R^{9a}OH \qquad XVI$$

PAU90-06-16 172

wherein R^{9a} represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2, and d and Het^2 are as defined in Claim 1;

(q) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$-aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$-Het^2, reaction of a compound of formula XVII,



XVII

wherein L^2 is as defined above and R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A and B are as defined in Claim 1 with a compound of formula XVI as defined above;

(r) for compounds of formula I in which R^9 represents $C(O)R^{12}$ and R^{12} is as defined in Claim 1, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents OH with a compound of formula XVIII,

$$R^{12}CO_2H \qquad \text{XVIII}$$

wherein R^{12} is as defined in Claim 1;

(s) for compounds of formula I in which one or both of R^2 and R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ in which one or both of R^{7a} and R^{7b} represents C_{1-6} alkyl, alkylation of a corresponding compound of formula I in which R^2

and/or R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ (as appropriate) in which R^{7a} and/or R^{7b} (as appropriate) represent H, using a compound of formula XVIIIA,

$$R^{7c}L^1 \qquad \text{XVIIIA}$$

wherein R^{7c} represents C_{1-6} alkyl and L^1 is as defined above;

(t) conversion of one R^6 substituent to another; or

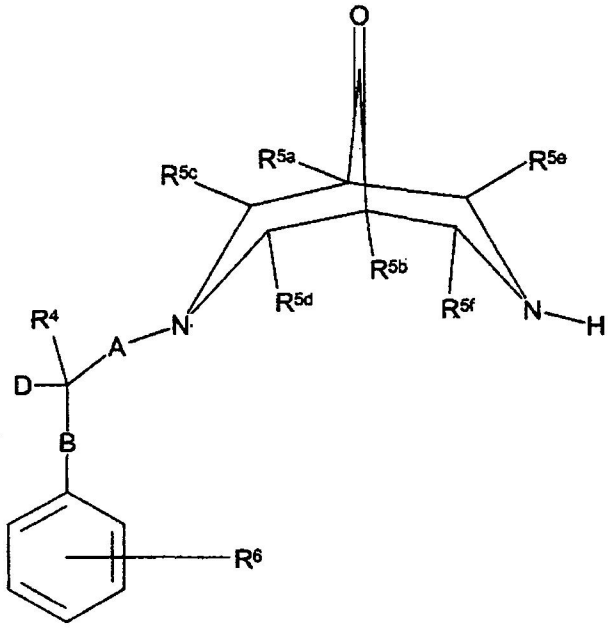
(u) deprotection of a protected derivative of a compound of formula I as defined in Claim 1.

21. A compound of formula II as defined in Claim 20, or a protected derivative thereof.

22. A compound of formula IV as defined in Claim 20, or a protected derivative thereof.

23. A compound of formula VIII as defined in Claim 20, or a protected derivative thereof.

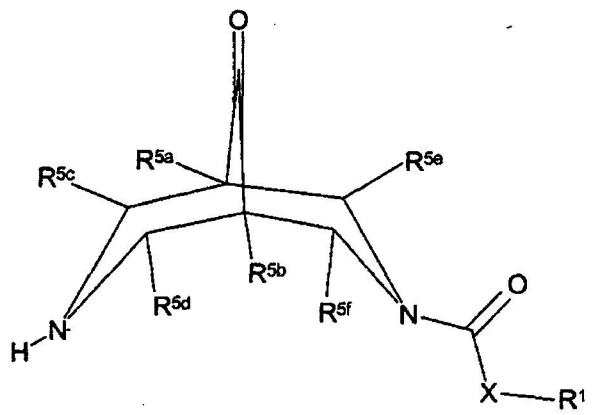
24. A compound of formula XX,



XX

wherein R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof.

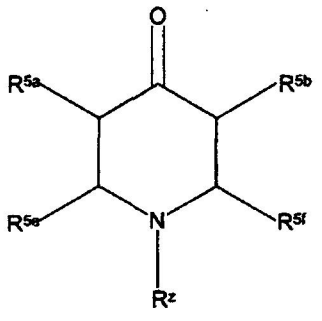
25. A compound of formula XXII,



XXII

wherein R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} and X are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof.

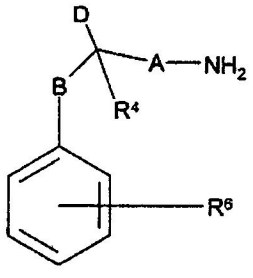
26. A process for the preparation of a compound of formula VIII, XX, XXII or XXXV (as defined herein, in which, in all cases, R^{5c} and R^{5d} both represent H), which comprises reaction of a compound of formula XXXVI,



XXXVI

wherein R^z represents H or $-C(O)XR^1$ and R^1, R^{5a}, R^{5b}, R^{5e}, R^{5f} and X are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof, with (as appropriate) either:

(1) a compound of formula XXXVII,



XXXVII

or a protected derivative thereof, wherein R^4, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1; or

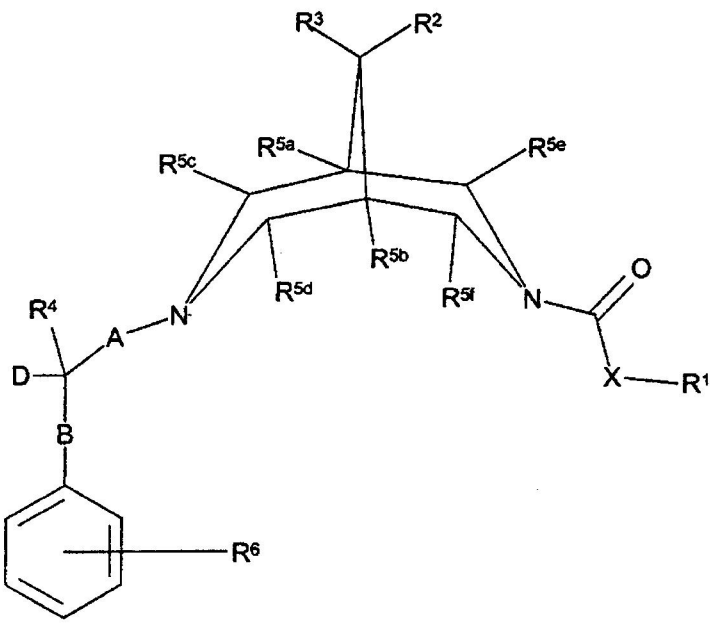
(2) NH_3 (or a protected derivative thereof),

in all cases in the presence of a formaldehyde.

PRJ98-06-16 176

ABSTRACT

There is provided compounds of formula I,



I

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^6, X, A, B and D have meanings given in the description, which are useful in the prophylaxis and in the treatment of arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias.

Radicación : 00044223 00000000 Folios: 153
Fecha : 2000-04-14 15:41:55
Trámite : 035 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41: PRESENTAC
Dependencia: 0700 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES
Comercio
NDENCIA

177

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 (57) [✓]
- 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

178
2000-06-15
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-44223
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 [X] **NO [ ]** **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 [X] **NO [ ]** **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

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 ~~185~~ 179

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1186
EXPEDIENTE 00041.223
IPC A61K31/16 // 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 de 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Folio ~~184~~

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1186
EXPEDIENTE	00 044.223
IPC	A 61 K 31/16 // 31/015

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. La reivindicación 25 menciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmulas XX, XXII ó XXXV las cuales no aparecen dentro del capítulo reivindicatorio. Se recuerda que las reivindicaciones no pueden hacer referencia a la descripció. Hacer la aclaración necesaria.

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 25 del 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

185

181

2000-08-24

430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-44223

AUTO 2120

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