Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-44224

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 SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.#10.784
CODIGO 231

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

207038

(FORMA P 10)

Estudiar con exp

00 044.222
00 044.223
00 044.225

Hug. Rtz/Eq
45 15/09/05

NI 96?. 4109 1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 44224

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
'ITUD D. Radicacion : 00044224 20000000 Folios: 195
'NTE DE Fecha (AMD): 2000-03-14 15:42:55
'NCION Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 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 00946855326000

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad: BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Björe Annika, Björsne Magnus, Halvarsson Torbjörn, Hoffmann Kurt-Jürgen Samuelsson Bertil y Strandlund Gert

Identificación: Los cuatro primeros, residentes en la misma dirección : AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia ; Samuelsson Bertil en : Varuddsringen

Dirección: 61 127 41 Skärholmen, Suecia ; y Strandlund Gert en : AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia .

Ciudad: Mölndal y Skärholmen Teléfono 00946855326000

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 9902270-9

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

16 DIC. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/16 // 31/015

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Se proporcionan compuestos de fórmula I,

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--

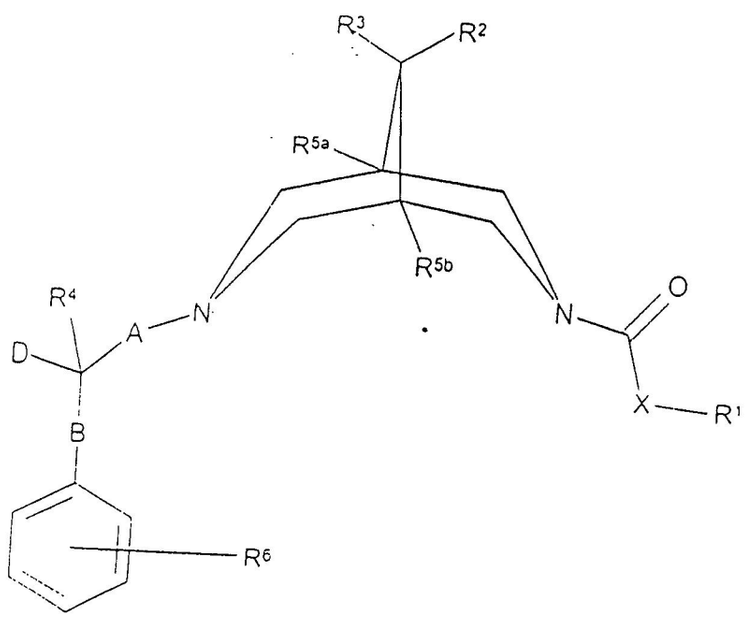
b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

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.

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

NUEVOS COMPUESTOS BISPIDINA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



I

en donde R^1, R^2, R^3 R^4, R^{5a} y R^{5b}, 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.

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 disturbios 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 incentivado 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.

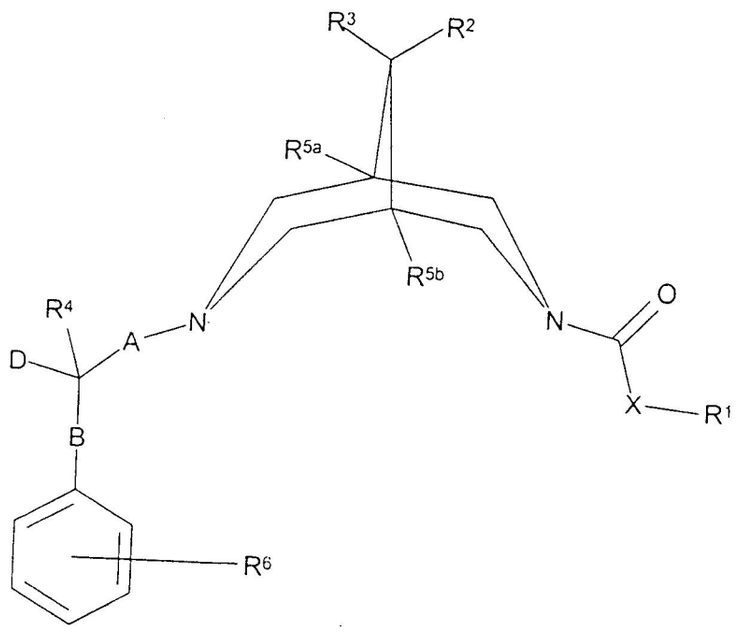
Las drogas antiarrítmicas basadas en las bispidinas (3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonanos), son ya conocidas, *inter alia* las descritas en la solicitud de patente internacional WO 91/07405, las solicitudes de patente europeas EPA 306 871, 308 843 y 655 228 y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,962,449, 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-isopropil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano), SAZ-VII-23 (3-benzoil-7-isopropil-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 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;

X representa O ó S;

R^{5a} y R^{5b} 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}, -OH, ó $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

c representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^{10} representa H, alquil C_{1-6}, $-(CH_2)_d$-aril, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-[C(O)]_eN(R^{14})(R^{15})$, $-C(O)R^{16}$ ó $-C(O)OR^{17}$;

e representa 1 ó 2;

R^{11} representa H, alquil C_{1-6}, $-C(O)R^{18}$ ó $-(CH_2)_f$-aril (éste ultimo grupo se encuentra 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^{14}, R^{15} , R^{16}, R^{17} y R^{18} independientemente representan H, alquil C_{1-6} Het^2 ó $-(CH_2)_g$-aril (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con 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^{13} representa alquil C_{1-6}, aril ó $-(CH_2)_h$-aril (todos los cuales opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

d, f, g, y h independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

Het^2 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 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 $-N(H)C(O)OR^{18a}$), alcoxi C_{1-6}, $-C(O)N(H)R^{19}$, $-NHC(O)N(H)R^{20}$, $-N(H)S(O)_2R^{21}$ y/o $-OS(O)_2R^{22}$;

R^{19} y R^{20} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^{18a}, R^{21} y R^{22} independientemente representan alquil C_{1-6};

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{23})(CH_2)_j$-,

$-O(CH_2)_j-$ ó $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_j-$ va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina, y en donde estos cuatro últimos grupos van todos opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos OH);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$, $-(CH_2)_mO-$ (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_m-$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-C(O)N(R^{24})-$ (grupo éste último en donde, el grupo -C(O)- va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m-$ ó $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{24})$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4);

j, k y m independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

n representa 0, 1 ó 2;

R^{23} representa H, alquil C_{1-6} ó $C(O)R^{25}$;

R^{24} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{25} representa H, alquil C_{1-6}, Het^3 ó $-(CH_2)_p$-aril (estos tres últimos 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});

Het^3 representa un anillo heterocíclico de cinco a 10 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;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que:

(a) cuando D represente ya sea H ó -OH, y R^{5a} y R^{5b} son ambos H, entonces por lo menos uno entre R^2 y R^3 representa OR^7, $OC(O)R^8$ ó alquil C_{1-4}, grupo alquil que va sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano; y

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

(i) A no representa $-N(R^{23})(CH_2)_j-$, $-O(CH_2)_j-$ ni $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k-$ (en el cual k es 0); y/o

(ii) m no representa 0 cuando B representa $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$ ó $-(CH_2)_mO-$.

compuestos que de aquí en adelante se referirá 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 diez. Los grupos Het (Het^1, Het^2 y Het^3) pueden ser en cuanto a su carácter completa o parcialmente aromáticos y pueden ser bicíclicos. Entre los

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

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

(a) ningún grupo Het (Het^1, Het^2, Het^3) contenga un átomo de S en la forma no oxidada;
(b) X no representa S; y/o
(c) n no represente 0 cuando B representa $-(CH_2)_m(SO)_n-$.

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^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13}. R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{18a}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25} y D pueda representar, y con los cuales R^1, R^7, R^8, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{25} puedan ir sustituidos; y los grupos que R^6 pueda representar y con los cuales R^1, R^7, R^8, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{25} pueden ir sustituidos, pueden ser lineales ó, cuando exista un número suficiente (v.g., tres) de átomo de carbono, ramificados y/o cíclicos. Por otra parte, cuando exista un suficiente número (v.g., cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquil y alcoxi pueden también formar parte del cíclico/acíclico. Tales grupos alquil y alcoxi pueden también ser saturados ó, cuando exista un número suficiente (i.e. dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por oxígeno, 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^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{25}, 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 encontrarse 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 $-N(R^{23})(CH_2)_j-$ ó $-O(CH_2)_j-$, entonces j no representa 0 ó 1; y

(b) cuando D representa -OH ó $-(CH_2)_c-N(R^{10})R^{11}$ en donde c representa 0, entonces B no representa $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m-$ ni $-N(R^{24})(CH_2)_m-$

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, alquil C_{1-18} opcionalmente sustituido, opcionalmente insaturado, lineal, ramificado ó cíclico, (este último grupo puede también encontrarse interrumpido por un átomo de oxígeno);

R^2 representa H, OR^7, $-CH_2NO_2$, $-OC(O)R^8$, ó junto con R^3 representa $-O-(CH_2)_2-O-$;

R^3 representa H, OR^7, alquil C_{1-4}, ó junto con R^2 representa $-O-(CH_2)_2-O-$.

R^4 representa H ó alquil C_{1-2};

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

R^6 representa uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6}, ciano, nitro, amino ó $C(O)N(H)R^{19}$ ó $-N(H)S(O)_2R^{21}$;

X representa O;

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

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mO-$ ó $-(CH_2)_mN(R^{24})-$ (en estos dos últimos casos m es 1, 2 ó 3);

cuando el nitrógeno de la bispidina que porta A opcionalmente porta un grupo alquil C_{1-4}, formando así una sal de amonio cuaternario, el grupo alquil es un grupo metil.

Cuando D represente $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen aquellos, en los cuales:

c representa 0, 1 ó 2,

R^{10} representa H, alquil C_{1-4}, $-C(O)R^{16}$ (en donde R^{16} es H, alquil C_{1-3} ó Het^2), $-C(O)OR^{17}$ (en el cual R^{17} es alquil C_{1-5}, fenil ó alquilfenil C_{1-3}), $-C(NH)NH_2$ ó $-[C(O)]_e-N(H)R^{15}$ (en donde R^{15} es H ó alquil C_{1-3}); y

R^{11} representa H.

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

R^1 representa fenil, alquilfenil C_{1-2} ó alquil C_{2-6} lineal ó ramificado (todos los cuales van opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos ciano, metil y/o halo);

R^2 representa H, OR^7 (en donde R^7 es H ó alquil C_{1-2}), $-CH_2NO_2$ ó $-OC(O)R^8$ (en el cual R^8 es alquil C_{1-3} ó fenil opcionalmente sustituido);

R^3 representa H, OR^7 (en donde R^7 es H ó alquil C_{1-2}) ó metil;

R^4 representa metil ó, preferiblemente, H;

R^6 representa ciano, preferiblemente en la posición *para* relativa a B;

A representa un enlace sencillo ó alquileno C_{1-2} (v.g., $-CH_2-$);

B representa un enlace sencillo, $-(CH_2)_mN(H)-$ ó $-(CH_2)_mO-$ (en estos dos últimos casos m es 1 ó 2); y

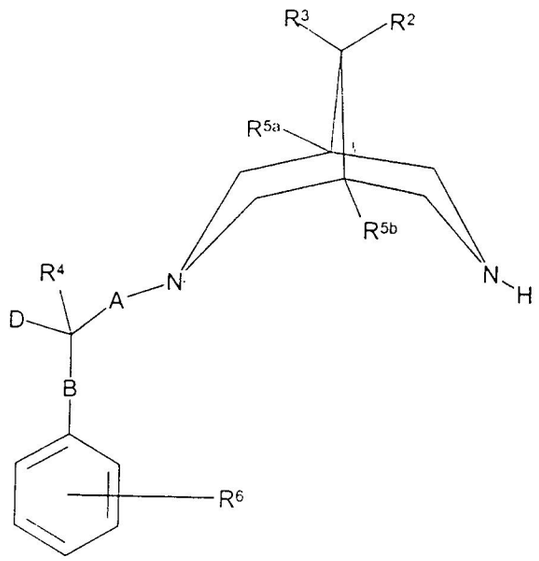
D representa H, OH, $-CH_2NH_2$, $-NHR^{10}$ (en el cual R^{10} es H, alquil C_{1-2}, $-C(O)H$, $-[C(O)]_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(H)R^{15}$ (en donde R^{15} es H ó alquil C_{1-2}), C(O)-[2-pirrolidon-5-il] ó $-C(O)OR^{17}$ (en el cual R^{17} es alquil C_{1-4} ó bencil)).

Ente los compuestos preferidos de la presente invención se mencionan los compuestos incluidos dentro de la sección Ejemplos del presente documento.

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,



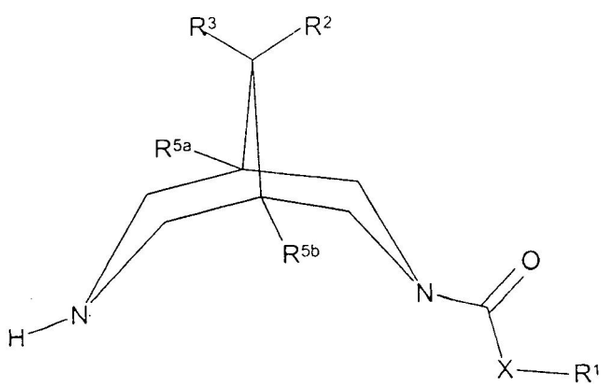
II

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

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

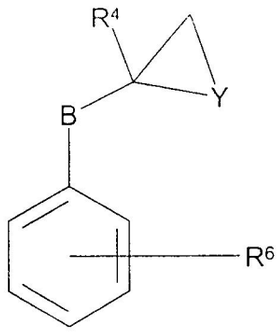
en donde L^1 representa un grupo desprendible, tal como Hal, imidazolil $-OC(O)XR^1$, Hal representa Cl, Br ó I, y R^1 y X corresponden a lo previamente difinido, por ejemplo a temperatura ambiente o una superior en presencia de una base apropiada (v.g., NaOH acuoso, K_2CO_3 ó trietilamina) y un solvente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

(b) para el caso de compuestos de fórmula I en los cuales A representa CH_2 y D representa -OH ó $N(R^{10})H$, reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

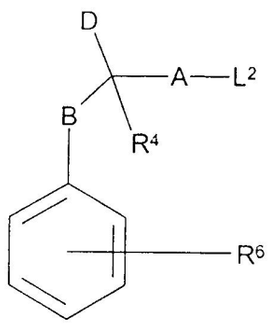
en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido 1, con un compuesto de fórmula V,



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);

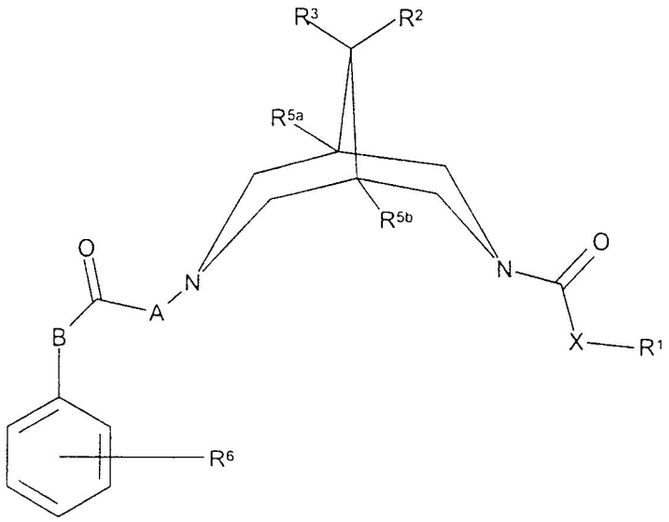
(c) reacción de un compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula VI,



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., entre 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);

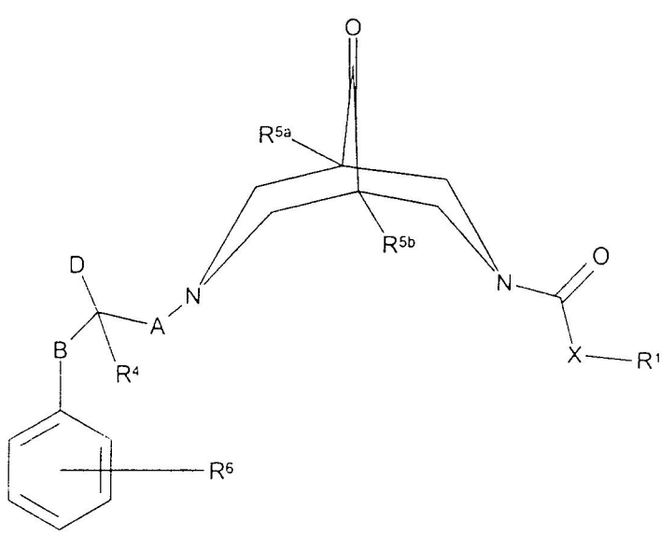
(d) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa H u OH y R^4 representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^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^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); o bajo las condiciones estándares de Wolff-Kischner conocidas por los expertos en este campo de la industria. 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 y el otro representa OH, 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);

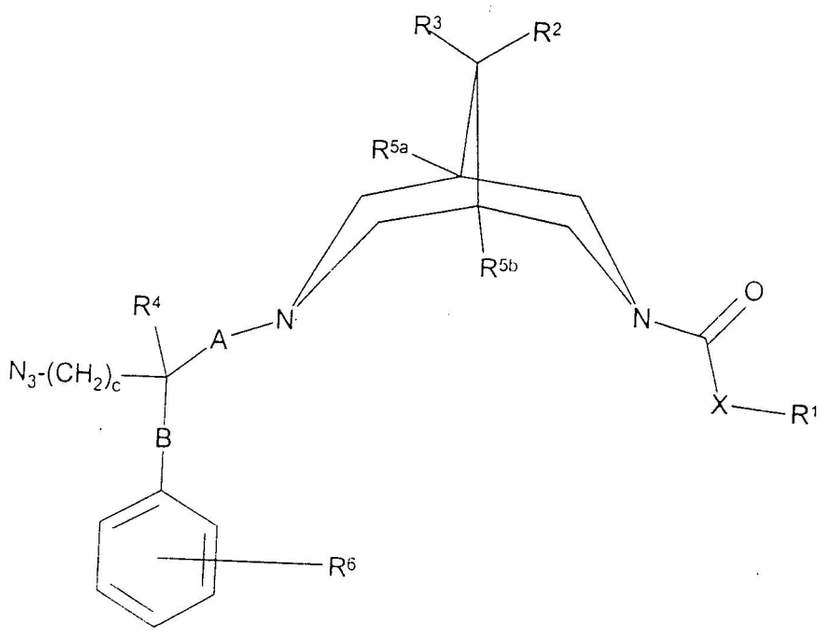
(g) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 corresponde a lo previamente definido, acoplamiento de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 (según sea apropiado) representan OH, con un compuesto de fórmula VIIIA,

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

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^6, A, B y X corresponden a lo previamente definido, por ejemplo por hidrogenación a una presión apropiada en presencia de n catalizador apropiado (v.g., paladio sobre carbón) y un solvente apropiado (v.g., una mezcla agua-etanol);

(i) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa $-N(R^{11})C(O)NH(R^{15})$, en donde R^{11} y R^{15} corresponden a lo previamente definido, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{18}$, 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 $C(O)R^{18}$ en donde R^{18} corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula X,

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

en donde R^{15} 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 etilcarbo-diimida), 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 $-N(R^{11})C(O)R^{16}$, en donde R^{11} y R^{16} corresponden a lo previamente definido, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{18}$, 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 $C(O)R^{18}$, con un compuesto de fórmula XI,

$$R^{16}C(O)R^{x} \qquad XI$$

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^{16} 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;

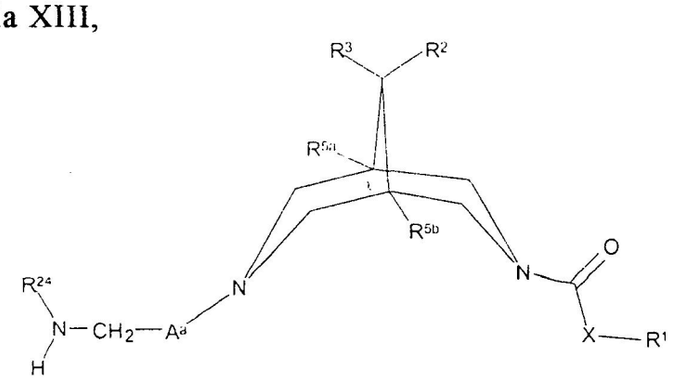
(m) para compuestos de fórmula I los cuales sean derivados N-óxido formados en el nitrógeno de la bispidina, oxidación del correspondiente nitrógeno de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I; en presencia de un agente oxidante apropiado (v.g., ácido *m*-cloroperbenzoico), por ejemplo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

$$R^aHal \qquad XII$$

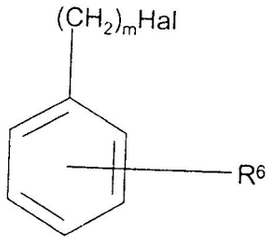
en donde R^a representa alquil C_{1-4} y Hal corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., DMF), seguida por una purificación (usando HPLC) en presencia de una fuente de contraiones apropiada (v.g., NH_4OAc) ;

(o) para compuestos de fórmula I en los cuales D y R^4 son ambos H, A representa alquileno C_{1-6}, B representa $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ y R^{24} y m 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^{24} y X corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XIV,



XIV

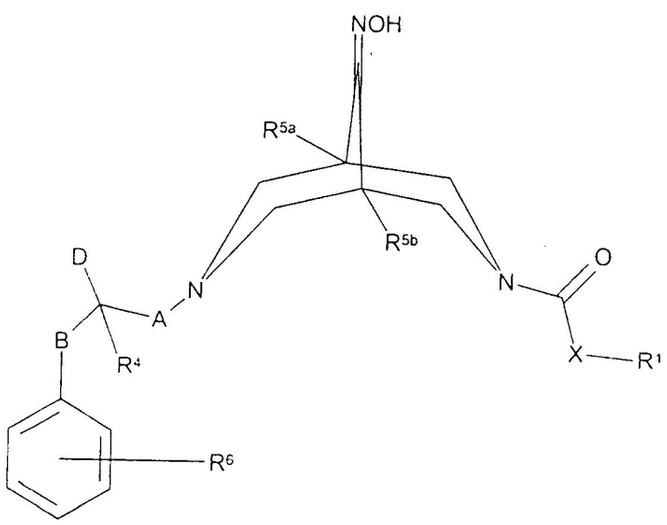
en donde R^6, m y Hal corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a 40°C en presencia de un solvente orgánico apropiado (v.g., acetonitrilo);

(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 uno entre R^2 y R^3 representa $-NH_2$ y el otro representa H, reducción de un compuesto de formula XVA,



XVA

en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, D y X corresponden a lo previamente definido; en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., $LiAlH_4$) por ejemplo bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

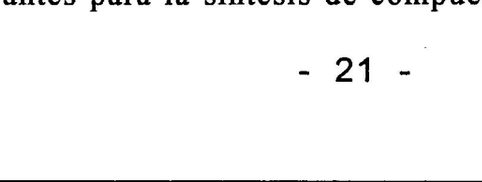
(r) para compuestos de fórmula I en los cuales uno entre R^2 y R^3 ó ambos representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ en donde uno entre R^{7a} y R^{7b} ó ambos, representan alquil C_{1-6}, alquilación de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^2 y/o R^3 representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ (según sea apropiado)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

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

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 los expertos en este campo de la industria.

(s) 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 XVI,

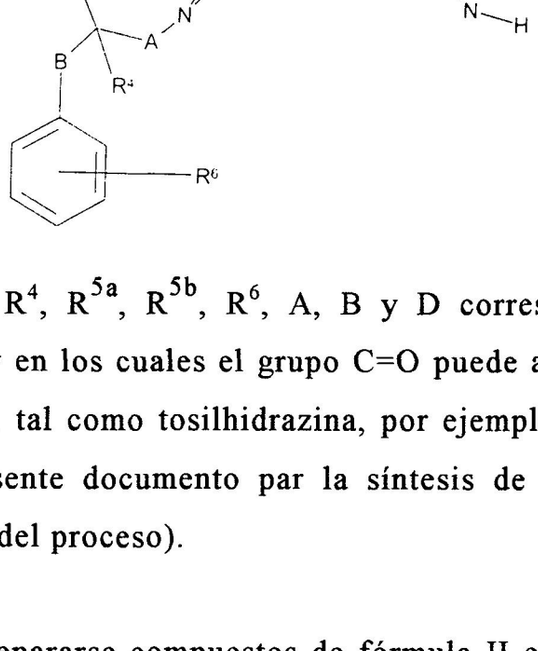


XVI

en donde R^2, R^3, R^{5a} y R^{5b} corresponden a lo previamente difinido, con un compuesto de fórmula VI previamente ya definida, por ejemplo como se describió antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (c)

del proceso), ó para el caso de compuestos de fórmula II en donde A representa CH_2 y D ó $N(R^{10})H$, con un compuesto de fórmula V, por ejemplo como se describe antes para la síntesis de compuestos de fórmula I (paso (b) del proceso).

Pueden prepararse compuestos de fórmula II en los cuales R^2 y R^3 son ambos H, por reducción de un compuesto de fórmula XVII,



XVII

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, 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 XVII, ó un derivado protegido de éste, con un compuesto de fórmula XVIIA,

$$R^{3a}MgHal \qquad \text{XVIIA}$$

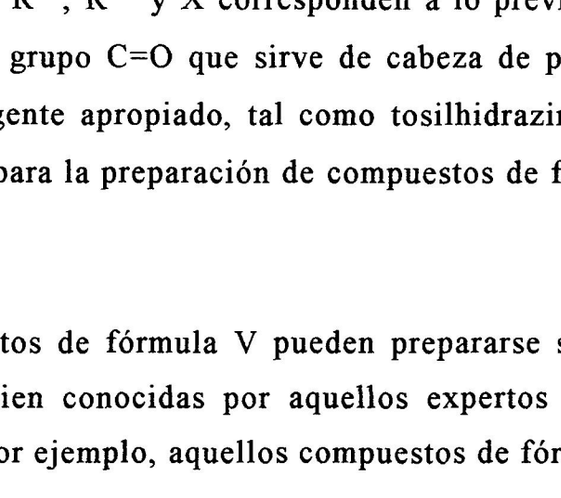
en donde R^{3a} representa alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido ó terminado con uno ó más grupos ciano) y Hal corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre –25°C y la

temperatura ambiente en presencia de un solvente apropiado (v.g., dietil éter).

Pueden prepararse compuestos de fórmula IV por reacción de un compuesto de fórmula XVI, 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 XVI, 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 XVIII,

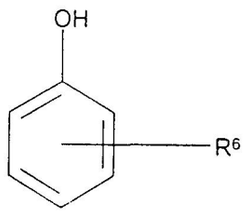


XVIII

en donde R^1, R^{5a}, R^{5b} 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).

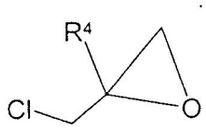
Los compuestos de fórmula V pueden prepararse siguiendo técnicas las cuales son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, aquellos compuestos de fórmula V en los cuales:

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



XIX

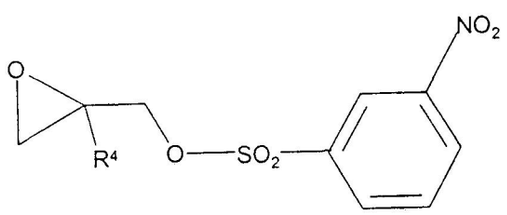
en donde R^6 corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XX,



XX

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;

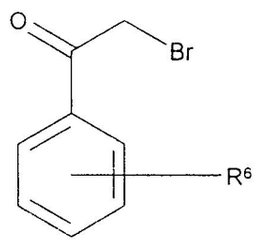
(2) B representa $-CH_2-O-$ e Y representa O pueden prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula XIX, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXI,



XXI

en donde R^4 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y una tcmperatura 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);

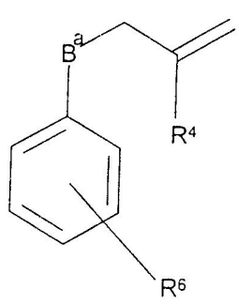
(3) B representa un enlace sencillo, Y representa O, y R^4 representa H, pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXII,



XXII

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);

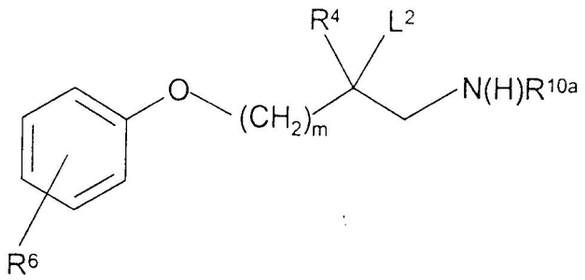
(4) B representa alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_m-N(R^{24})-$, $-(CH_2)_m(SO)_2-$ ó $-(CH_2)_mO-$ (en estos tres últimos grupos m representa 1, 2, 3 ó 4) y Y representa O, pueden prepararse por oxidación de un compuesto de formula XXIII,



XXIII

en donde cual B^a representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-3}, $-(CH_2)_{m-1}N(R^{24})-$, $-(CH_2)_{m-1}S(O)_2-$ ó $-(CH_2)_{m-1}O-$ (en estos tres últimos grupos m representa 1, 2 3 ó 4) y R^{24} y R^6, corresponden 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 $-(CH_2)_mO-$, Y representa $N(R^{10})$ y R^{10} representa $-S(O)_2OR^{13}$ ó $-C(O)OR^{17}$, pueden prepararse por ciclización de un compuesto de fórmula XXIIIA,



XXIIIA

en donde R^{10a} representa $-S(O)_2R^{13}$ ó $-C(O)OR^{17}$ y m, R^4, R^6, R^{13}, R^{17} 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).

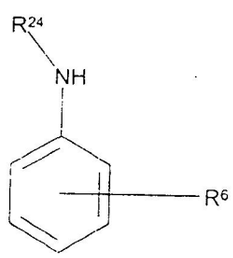
Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse por técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI en los cuales:

(1) B representa $-(CH_2)_mO-$, pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XIX, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXIV,

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

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

(2) B representa $-C(O)N(R^{24})-$ pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XXV,



XXV

en donde R^6 y R^{24} corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XXVI,

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

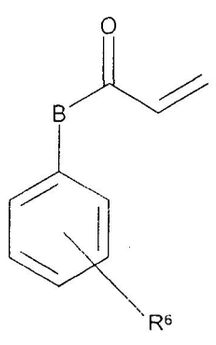
en donde L^4, R^4, A, D y L^2 corresponden a lo previamente definido;

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

Los compounds de fórmulas V y VI en los cuales B representa $-(CH_2)_mS(O)_2-$ ó $-(CH_2)_m(SO)_2-$ pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuesto de fórmulas V y VI (respectivamente) en donde B represente $-(CH_2)_mS-$, en donde m 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).

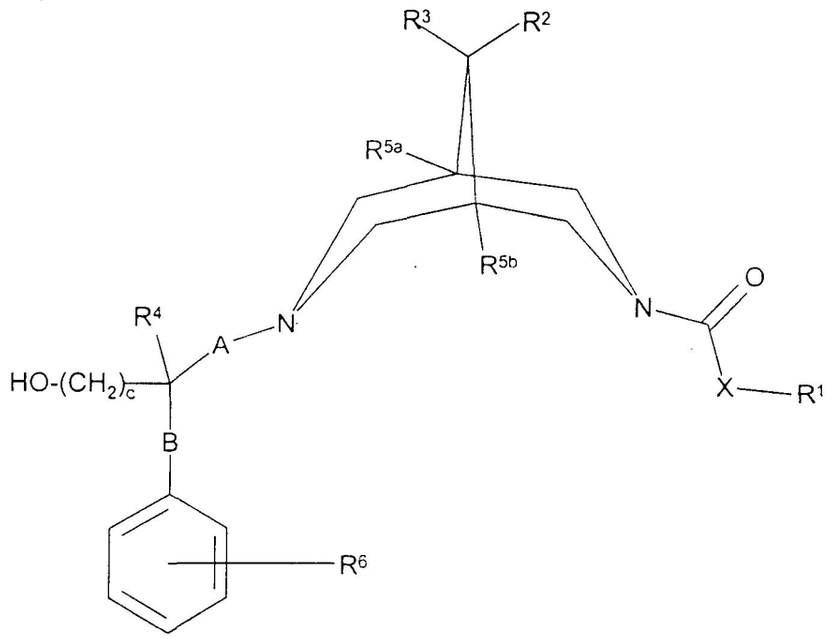
Alternativamente, se pueden preapar compuestos de fórmula VII en los cuales A representa alquileno C_2 por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

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 XXVIIA,



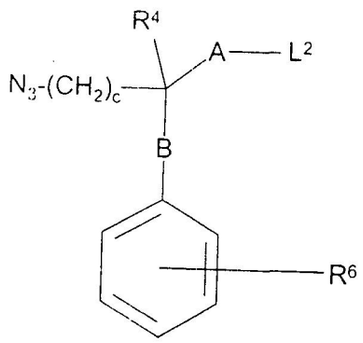
XXVIIA

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

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

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 XXVIIC,



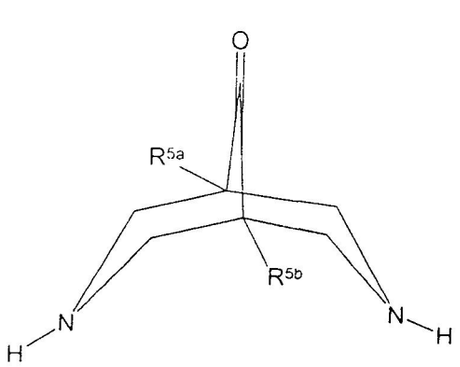
XXVIIC

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 $N(R^{24})C(O)O(CH_2)$-, 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 XVA pueden prepararse por reacción de un correspondiente compuesto de fórmula VIII con hidroxilamina, por ejemplo a elevada temperatura (v.g., la temperatura de reflujo) en presencia de un solvente orgánico apropiado (metanol).

Los compuestos de fórmula XVI en los cuales R^2 y R^3 son ambos H, pueden be prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXVIII,

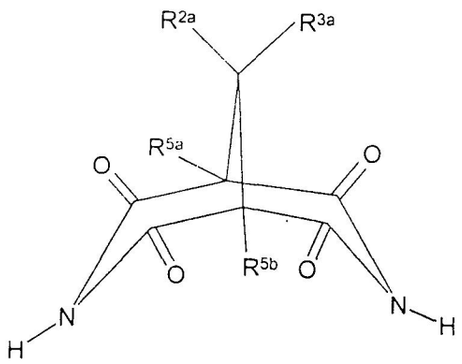


XXVIII

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

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

Los compuestos de fórmula XVI en los cuales R^2 y R^3 tomados en conjunto representan $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$ pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXVIIIA



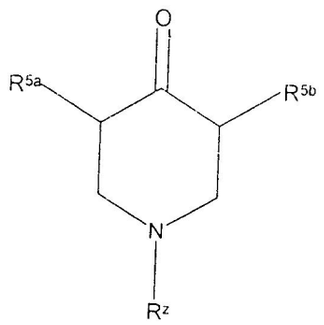
XXVIIIA

en donde R^{2a} y R^{3a} tomados en conjunto representan $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4$ ó $-(CH_2)_5-$ y R^{5a} y R^{5b} corresponden a lo previamente definido en presencia de un agente reductor apropiado (v.g., $LiAlH_4$) bajo condiciones que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula XXVIIA pueden prepararse de manera análoga a lo previsto para los correspondientes compuestos de fórmula I.

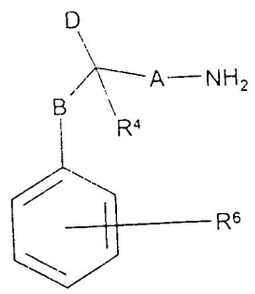
Los compuestos de fórmula XXVIIC pueden prepararse de manera análoga a lo previsto para los compuestos de fórmula IX (i.e. a partir del correspondiente alcohol que incluya un grupo $-(CH_2)_cOH$).

Los compuestos de fórmulas VIII, XVII, XVIII y XXVIII pueden prepararse, ventajosamente, por reacción de un compuesto de fórmula XXIX,



XXIX

en donde R^z representa H ó $-C(O)XR^1$ y R^1, R^{5a} y R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido con (según sea apropiado) ya sea (1) un compuesto de formula XXX,



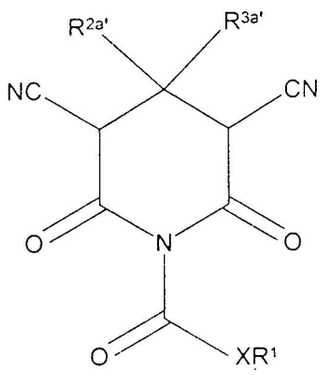
XXX

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 (v.g., con bencil) a protegido de éste, en todos los casos en presencia de un formaldehido (i.e. una fuente apropiada de formaldehido, tal como paraformaldehido, o una solución de formalina).

La formación de compuestos de fórmulas VIII, XVII, XVIII y XXVIII puede llevarse a cabo de esta forma, por ejemplo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (dependiendo de la

concentración de los reactantes) en presencia de un solvente apropiado (v.g., etanol ó metanol) y, preferiblemente, en presencia de un ácido orgánico (v.g., un ácido carboxílico C_{1-6}, especialmente ácido acético).

Los compuestos de fórmula XXVIIIA pueden prepararse siguiendo técnicas las cuales son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXVIIIA en cual R^{2a} y R^{3a} tomados en conjunto representan $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$ y R^{5a} y R^{5b} representan H, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXXI,



XXXI

en donde $R^{2a'}$ y $R^{3a'}$ tomados en conjunto representan $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, y X y R^1 corresponden a lo previamente definido, con una mezcla de ácido fosfórico y ácido sulfúrico, por ejemplo a 120°C.

Los compuestos de fórmula XXX son bien conocidos en la literatura ó pueden fácilmente prepararse usando técnicas ya conocidas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXX 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 el cual 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, XVB, XVIIA, XIX, XX, XXI XXII, XXIII, XXIIIA, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIIB, XXIX y XXXI, y derivados de éstos, se encuentran bien

sea 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, ó 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 los alquil C_{1-6} ó 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 proporcionan compuestos de fórmulas II, VIII y XVII previamente ya definidas, o derivados protegidos de todos éstos compuestos, con la condición de que, en todos los casos, cuando R^{5a} y R^{5b} son ambos H, entonces D no represente H ni OH. También se proporciona un compuesto de fórmula IV previamente ya definida, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} sean ambos H, entonces por lo menos uno entre R^2 y R^3 represente OR^7, $OC(O)R^8$ o alquil C_{1-4}, grupo alquil que va sustituido y/o terminado con uno o más grupos nitro ó ciano.

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

Etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 1

(i) 4-(2-Oxiranilmetoxi)benzonitrilo)

Se agregó epiclorohidrina (800 mL) y K_2CO_3 (414 g) a una solución agitada de p-cianofenol (238 g) en 2,0 L de acetonitrilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera inerte durante 2 h antes de ser filtrada mientras aún se encontraba caliente. El filtrado resultante se concentró para producir un aceite claro. Este se cristalizó a partir de di-*iso*-propil éter con lo cual se obtuvo el compuesto del sub-título con un rendimiento del 75%.

(ii) 3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxipropilamina

Se agregó IPA (300 mL) a una suspensión agitada de 4-(2-oxiranilmetoxi)benzonitrilo (proveniente del paso (i) anterior; 100 g; 571 mmol) en NH_3 (500 mL; conc.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se filtró y el residuo se concentró y se recristalizó a partir de MeCN para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 46%.

(iii) Etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxi-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó ácido acético glacial (0,30 g; 5,0 mmol) en metanol (5 mL), y después paraformaldehído (0,33 g; 11,0 mmol), a una suspensión metanólica agitada (5 mL) de 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propilamina (proveniente del paso (ii) anterior; 0,96 g; 5,0 mmol) bajo una atmósfera inerte (N_2). La temperatura se dejó que alcanzará 55°C y se agregó una solución de 1-etoxicarbonil-4-piperidona (0,86 g; 5,0 mmol en MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Los sólidos se filtraron y la solución se concentró. El residuo sólido se particionó entre agua y dietil éter. La fase acuosa se recogió y el pH se ajustó a 10 (NaOH 4 M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron utilizando cromatografía de

columna (CH_2Cl_2:MeOH; 19:1) para producir así el compuesto del subtítulo con un rendimiento del 30%.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 14.5, 48.0, 50.6, 57.3, 61.2, 62.2, 65.4. 70.3, 104.2, 115.3, 119.0. 133.9, 157.9, 161.9, 211.7.

(iv) Etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diasteroisómeros 1

Se agregó borohidruro de sodio (100 mg; 6 mmol) a una solución enfriada y agitada (0 °C) de etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iii) anterior; 354 mg; 0,91 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (ac.). La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se pasó por cromatografía de columna (hexano:EtOAc:MEOH; 35:60:5) para producir dos pares diastereoisoméricos separables. El compuesto del título se refiere a los diastereoisómeros menos polares, y se aisló con un rendimiento del 58%.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 15.0, 37.0, 48.9, 54.2, 61.5, 63.3, 66.1, 69.2, 72.1, 84.0, 104.5, 116.4, 119.6. 134.7, 161.9, 163.4.

Ejemplo 2

Etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 2

El compuesto del título se aisló con un rendimiento del 24% a manera de los diastereoisómeros más polares, a partir del Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 3

tert-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 1

(i) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxi-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (iii) anterior, utilizando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona en lugar de 1-etoxicarbonil-4-piperidona.

Cl-MS (metano): m/z 416 (MH^+).

(ii) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 1

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(iv) anterior, utilizando *tert*-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (i) anterior) en lugar de etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato. Los datos espectrales están de acuerdo con los obtenidos con los diastereoisómeros 2 (descritos en el Ejemplo 4). El compuesto del título hace referencia a los diastereoisómeros de menor polaridad.

Ejemplo 4

tert-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 2

El compuesto del título se aisló a manera de los diastereoisómeros más polares, a partir del Ejemplo 3 anterior.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 28.6, 35.5, 47.4, 53.5, 61.4, 65.1, 69.2, 70.7, 79.9, 103.9, 115.3, 119.2, 133.9, 156.0, 162.2.

Ejemplo 5

tert-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-9- metil-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**(9), 1976, pp. 1593-1597.

(ii) 3,7-Dibencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

Una solución de 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (proveniente del paso (i) anterior; 2,05 g; 6,4 mmol) en dietil éter (15 mL) se agregó a una solución agitada de cloruro de metil magnesio (12,8 mmol) en dietil éter (8 mL) durante 80 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se extinguió con HCl (1 M). La capa acuosa se separó, se concentró y se particionó entre EtOAc y NaOH (2 M). La capa orgánica se separó y se trató subsecuentemente con resina de intercambio iónico (Amberlyst IRA 400), se removió el solvente y el residuo se pasó por cromatografía de columna (hexane EtOAc; 1:1 con NH_3 sat. en MeOH ; gradiente 0-32%) para producir el compuesto del sub-título como una mezcla diastereoisomérica mezcla con un rendimiento del 60%.

(iii) *tert*-Butil 7-bencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

Una solución de 3,7-dibencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclol3.3.1]-nonano (proveniente del paso (ii) anterior, 1,0 g, 4,0 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (0,98 g 4,25 mmol) en EtOH (50 mL) se hidrogenó sobre Pd/C durante 20 minutos, se filtró a través de un pad de Celite® y se concentró. La purification por cromatografía de columna produjo el compuesto del sub-título con un rendimiento del 40%.

(iv) *tert*-Butil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Una solución de *tert*-butil 7-bencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iii) anterior; 450 mg, 1,3 mmol) en etanol acuoso (50 mL del 95 %) se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a 1 atmósfera hasta que el análisis por TLC indicara 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 con lo cual se obtuvo el compuesto del sub-título con un rendimiento cuantitativo.

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

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento del 90% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(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.

(vi) *tert*-Butil 7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo (proveniente del paso (v) anterior, 247 mg, 1,4 mmol) a una solución agitada de *tert*-butil 9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iv) anterior, 328 mg. 1,28 mmol) en acetonitrilo:agua (4:1). La reacción se calentó a 60 °C durante 12 h, luego se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en CH_2Cl_2, se secó ($MgSO_4$) y después se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía de columna para producir el compuesto del título con un rendimiento del 44%.

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 14.10, 21.21, 21.79, 22.81, 25.95, 26.05, 28.44, 28.86, 31.75, 39.62, 39.99, 40.13, 40.31, 43.99, 46.45, 47.65, 52.21, 54.09, 55.71, 57.82, 60.02, 60.32, 60.55, 65.24, 67.95, 68.42, 68.65, 70.54, 79.43, 79.74, 103.82, 108.03, 115.30, 119.11, 126.22, 129.47, 133.81, 133.92, 139.48, 143.11, 156.05, 156.12, 156.19, 156.33, 162.09

Ejemplo 6

tert-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-benzoiloxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(i) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil]-9-oxi- 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Una mezcla de *tert*-butildimetilclorosilano (5,39 g 35,7 mmol), *tert*-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxi-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (proveniente del Ejemplo 3(i) anterior, 13,5 g; 32,5 mmol) e imidazol (4,86 g; 71,4 mmol) en DMF se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL), después se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (2 x 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y luego se concentró para producir un aceite amarillo. Este se purificó por cromatografía de columna (EtOAc) para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 77%.

(ii) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil)-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó en porciones borohidruro de sodio (2,66 g; 70,2 mmol) a una solución agitada y fría (0 °C), de *tert*-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil)]-9-oxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (i) anterior; 13,3 g; 25,1 mmol) en metanol (75 mL). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente despiés el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo oleoso se diluyó con (100) mL de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y enseguida se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y luego se concentraron para producir una espuma blanca. Esta se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc hexano; 1:1) para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 50%.

CI-MS (metano): m/z 532 (MH^+).

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 4.7, -4.5, 25.7, 28.6, 35.4, 35.6, 41.7, 42.6, 47.7, 48.6, 53.0, 53.8, 60.3, 61.5, 61.9, 68.9. 69.9. 71.5, 78.9, 79.5, 103.6. 103.9. 115.6. 119.3, 133.9, 155.2, 162.3

(iii) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil]-9-benzoiloxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó ácido benzoico (517 mg; 4,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (811 mg; 4,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg; 0,282 mmol) al *tert*-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (ii) anterior; 1,5 g. 2,2 mmol) en 15 mL de THF. La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente antes de diluir con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL). Luego la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir un aceite. Este se purificó mediante cromatógrafía de columna (EtOAc : hexano; 1:5) para producir el compuesto del sub-título a manera de una mezcla de diastereoisómeros separables con un rendimiento total del 44%.

(a) Diastereoisómeros 1 (el compuesto menos polar)
RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ -4.8, -4.6, 18.0, 25.7, 28.6, 33.1, 42.4, 43.3, 58.3, 58.8, 59.5, 59.9, 61.2, 61.5, 69.3, 69.8, 71.1, 71.5, 72.0, 79.1, 103.6, 115.6, 119.2, 128.4, 129.9, 133.1, 133.8, 154.9, 162.4, 165.4.
b) Diastereoisómeros 2 (el compuesto más polar)
CI-MS (metano): m/z 636 (MH^+).
RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ -4.7, -4.5, 18.0, 25.7, 28.5, 33.5, 47.6, 48.6, 53.2, 54.0, 54.5, 55.0, 62.4, 69.3, 69.7, 71.3, 71.6, 79.2, 103.6, 115.6, 119.2, 128.4, 129.5, 130.2, 133.1, 133.9, 154.7, 162.4, 165.4.

(iv) <u>*tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-benzoiloxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; Diastereoisómeros 1</u>
Los diastereoisómeros 1 provenientes del paso (iii) anterior (200 mg; 0,315 mmol) se mezclaron con fluoruro de tetrabutilamonio (0,47 mL; 0,47 mmol; 1,0 M en THF) en THF (2,0 mL), y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se particionó con acetato de etilo (3 x 20 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica separada, se secó sobre Na_2SO_4 y enseguida se concentró. El aceite resultante se purificó utilizando cromatografía de columna (hexano:EtOAc; 1:1) para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 79%.

Cl-MS (metano) m/z = 522 (MH^+)

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 28.6, 32.9, 33.3, 42.3, 43.5, 55.8, 59.3, 60.2, 60,7, 65.5, 70.5, 72.3, 79.9, 104.0, 115.3, 119.0, 128.4, 129.5, 129.9, 133.2, 133.8, 156.0, 162.0, 165.4.

(v) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-benzoiloxi-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; Diastereoisómeros 2

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento del paso (iv) anterior, utilizando los diastereoisómeros 2 provenientes del paso (iii) anterior, con un rendimiento del 75%.

Cl-MS (metano) m/z 522 (MH^+).

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 28.6, 33.1, 33.6, 47.3, 48.4, 49.0, 50.7, 54.4, 61.6, 65.1, 65.9, 70.7, 72.2, 80.0, 104.0, 115.3, 119.0, 128.4, 129.4, 130.0, 133.1, 133.8, 155.9. 162.1, 165.3.

Ejemplo 7

tert-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-propioniloxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 1

(i) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil]-9-propioniloxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del sub-título se preparó con un 69% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6(iii) anterior, utilizando ácido propiónico en lugar de ácido benzoico.

CI-NIS (metano): m/z 588 (MH^+).

(ii) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-propioniloxi-3,7 diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato; diastereoisómeros 1

El compusto del título se preparó con un rendimiento del 64% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6(iv) anterior, utilizando *tert*-butil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxipropil)]-9-propionil-

3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano3-carboxilato (proveniente del paso (i) anterior).

Cl-MS (metano) m/z = 474 (MH^+).

Ejemplo 8

tert-Butil 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

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

Se agregó paraformaldehído (4,00 g; 127 mmol) a una solución de bencilamina (13,7 g; 126 mmol) en etanol (190 mL). La solución se calentó a 60°C y se agregó una solución de ácido acético (15,2 g; 252 mmol) en etanol (160 mL) en el transcurso de 2 horas. Después de agitar durante 1 hora adicional, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se agregó (en el transcurso de 2 horas) a una mezcla de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona (25,5 g; 127 mmol) y paraformaldehído (4,80 g; 152 mmol) en etanol (270 mL) la cual se calentó a 60°C. Después de un reflujo durante una noche, la solución se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se removió por evaporación. El trabajo de extracción en el laboratorio se realizó con tolueno:agua y el material se filtró a través de sílica con base en un sistema tolueno:acetato de etilo. La evaporación del eluyente produjo un material sólido (37,4 g). La purificación del producto produjo una pureza del 90% en área (HPLC) con un rendimiento del 60%. Mediante la cristalización en IPA, se obtuvó un compuesto con una pureza del 98% en área (HPLC) y un rendimiento del 70%.

El-MS: m/z 330 (M^+).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 28.72, 47.71, 49.91, 50.60, 58.83, 59.16, 61.96, 80.18, 127.37, 128.45, 128.89, 137.57, 154.89, 213.66.

(ii) *tert*-Butil 7-bencil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó borohidruro de sodio (2,77 g; 73,2 mmol) a una solución enfriada (0°C) y agitada de *tert*-butil 7-bencil-9-oxi-3,7-

diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (i) anterior; 8,01 g; 24,4 mmol) en metanol (125 mL). Una vez terminada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después el solvente se evaporó y el residuo se redisolvió en tolueno. Esta solución se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica resultante luego se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento cuantitativo.

(iii) *tert*-Butil 9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5(iv) anterior, utilizando *tert*-butil 7-bencil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato en lugar de *tert*-butil 7-bencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato.

(iv) (4-Cianoanilino)propan-3-ol

Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (1,0 g, 8,26 mmol) y 3-amino-propanol (4,54 g, 58,7 mmol) se sometió a reflujo bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 15 h. Se agregó agua (500 mL) y dietil éter (500 mL) y la capa orgánica resultante se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (heptano:EtOAc; 1:3) para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 84%.

(v) (4-Cianoanilino)propil-3-metanosulfonato

Se agregó cloruro de metanosulfonil (0,33 g, 2,9 mmol) a una solución enfriada (0°C) y agitada de (4-cianoanilino)propan-3-ol (proveniente del paso (iv) anterior; 0,48 g. 2,76 mmol) y trietilamina (0,56 g 5,54 mmol) en diclorometano (35 mL). Una vez completada la adición, se continuó agitando a temperatura ambiente hasta el agotamiento del material de partida (como lo indicó el análisis por TLC). Se agregó $NaHCO_3$ en solución, y la capa orgánica resultante se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento cuantitativo.

(vi) *tert-Butil* 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó *tert*-Butil 9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iii) anterior; 0,84 g; 3,48 mmol) a una suspension agitada de carbonato de potasio anhidro (0,67 g; 4,8 mmol) y (4-cianoanilino)propil-3-metanosulfonato (proveniente del paso (v) anterior; 0,89 g; 3,48 mmol) en MeCN (5 mL) bajo una atmósfera inerte (N_2). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a temperatura ambiente, antes de remover el solvente bajo presión reducida. El residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (ac.), y a continuación la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía de columna produjo el compuesto del título con un rendimiento del 41%.

FAB-MS: m/z. = 401,08 (MH^+)

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 25.9, 28.5, 35.5, 41.2, 47.6, 48.6, 51.8, 52.8, 56.1, 70.0, 79.5, 97.8, 111.9, 120.6, 133.7, 151.4, 155.3

Ejemplo 9

iso-Propil 7-[2-amino-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

(i) 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, utilizando 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (Ejemplo 5(i) anterior) en lugar de N-bencil-N'-metilbispidona.

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

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(iv) anterior, utilizando 3,7-dibencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (i) anterior) en lugar de *tert*-butil 7-bencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato.

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.

(iii) *iso*-Propil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó *iso*-propilcloroformato (55 mmol) y NaOH concentrado (6,0 mL; 10 M), junto con 10 mL de agua a una solución de 3-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (ii) anterior; 10,8 g; 50 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó y se concentró para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 95%.

(iv) *iso*-Propil 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 Ejemplo 5(iv) anterior, utilizando *iso*-propil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iii) anterior) en lugar de *tert*-butil 7-bencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato.

FAB-MS: m/z = 213,2 (MH^+).

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.53, 29.34, 32.23, 49.46, 52.40, 68.67, 156.24.

(v) *iso*-Propil 7[2-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

Se agregó bromuro de 4-cianofenacilo (225 mg; 1 mmol) a una solución agitada de *iso*-propil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iv) anterior; 212 mg; 1 mmol) en MeCN (2 mL). A continuación se agitó durante 15 min a 0 °C, se agregó $NaBH_4$ (40 mg; 1 mmol), y se dejo a la reacción alcanzar la temperatura ambiente en un tiempo de 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con Na_2CO_3 (ac.) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para producir un aceite el cual se purificó utilizando cromatografía de columna (hexano:EtOAc:IPA; 50:49:1) para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 35%.

(vi) *iso*-Propil 7-[2-(4-cianofenil)-2-cloroetil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (2,15 mL; 27 mmol) a una solución fría (-10^{0}C) y agitada de *iso*-propil 7-[2-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (v) anterior; 7,35 g; 21 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó para producir el compuesto del sub-título con rendimiento cuantitativo.

(vii) *iso*-Propil 7-[2-azido-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

Se agregó azida de sodio (6,5 g; 100 mmol) a una solución de 7-[2-(4-cianofenil)-2-cloroetil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (vi) anterior; 7,73 g; 21 mmol) en DMF (75 mL). La suspensión resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (ac.), la capa orgánica se separó, se secó y luego se concentró para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 95%.

(viii) *iso*-Propil 7-[2-amino-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

Una solución de *iso*-propil 7-[2-azido-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (vii) anterior; 7,51 g; 19,5 mmol) en etanol acuoso (85 %) se hidrogenó sobre 5% Pd/C a 1 atmósfera el análisis por TLC indicó que la reacción se completó. El catalizador se removió por filtración a través de un pad de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título con un rendimiento del 98 %.

FAB-MS: m/z = 357,0 (MH^+)

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.63, 30.05, 30.30, 32.50, 48.88, 49.26, 52.70, 57.53, 61.32, 68.54, 68.67, 110.97, 119.87, 128.68, 132.90, 152.56, 156.43

Ejemplo 10

iso-Propil 7[2-carbamoilamino-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó una solución de tetrahidro-2-piranil isocianato (382 mg, 3,0 mmol) en benceno (10 mL) a una solución agitada de *iso*- propil 7-[2-amino-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (ver Ejemplo 9 anterior; 1,07 g; 3,0 mmol) en benceno (35 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual se evaporó el solvente y el residuo se redisolvió en una mezcla de MeOH (27 mL) y HCl diluido (4,5 mL; 0,1 M). La solución resultante se sometió a reflujo durante 3 h, antes de neutralizar el ácido con ($NaHCO_3$), y el MeOH se removió por evaporación para producir un precipitado, el cual se recogió y se recristalizó a partir de IPA para producir el compuesto del título con un rendimiento del 67%.

FAB-MS: m/z = 399,7 (MH^+)
RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.35, 22.69, 28.67, 29.12, 32.42, 48.11, 49.15, 51.76, 55.83, 59.13, 63.54, 68.88, 110.49, 119.11, 126.62, 132.29, 149.14, 156.62, 159.76

Ejemplo 11

iso-Propil 7-[2-carbamoilcarboxamido-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó *iso*-propil 7-[2-amino-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato (ver Ejemplo 9 anterior; 0,36 g; 1,0 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g; 2 mmol) a una solución agitada de diamida de ácido oxálico (0,1 g; 1,1 mmol) en DMF (8 mL). Se agregó trietilamina para ajustar el pH entre 7-8, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C mientras se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,23 g; 1,2 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h, después de lo cual se agregó agua (15 mL) y el DMF se evaporó. El residuo se

particionó entre dietil éter y $NaHCO_3$ (ac.), la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo resultante se recristalizó a partir de MeOH y di-*iso*propil éter para producir el compuesto del título con un rendimiento del 45%.

ESI-MS: m/z = 428,3 (MH^+)
RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.34, 28.62, 29.58, 29.89, 48.04, 51.10, 52.03, 58.67, 59.48, 59.66, 63.65, 68.03, 111.38, 118.53, 127.25, 132.41, 145.77, 155.71, 159.24, 161.43

Ejemplo 12

iso-Propil 7-[2-(4-cianofenil)-2-formamidoetil]-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Se agregó formato de etilo (0,5 mL) a una solución agitada de *iso*-propil 7-[2-amino-2-(4-cianofenil)etil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del Ejemplo 9(viii) anterior; 0,71 g; 2,0 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre dietil éter y NaOH (2 M). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y después se concentró. El residuo resultante se recristalizó a partir de MeOH y di-*iso*propil éter para producir el compuesto del título con un rendimiento del 40%.

FAB-MS: m/z = 384,9 (MH^+)
RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 22.44, 22.78, 28.68, 29.13, 32.39, 48.13, 49.17, 50.54, 56.00, 59.16, 63.07, 68.39, 110.97, 118.81, 126.68, 132.43, 147.02, 156.76, 163.01

Ejemplo 13

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

(i) Bencil 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato

El 4-(3-Amino-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo (ver Ejemplo 1 (ii) anterior; 30,0 g; 0,156 mol) y trietilamina (23,7g; 0,234 mol) se disolvieron en 150 mL de $CHCl_3$, y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota N-(benciloxicarboniloxi)-succinimida (42,9 g; 0,172 mol), disuelta en 150 ml de $CHCl_3$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con H_2O (2 x 250 mL) y salmuera (250 mL), se secó, y evaporó para producir 51 g (100%) del compuesto del sub-título.

(ii) 2-{[(Benciloxi)carbonil]amino}-1-[(4-cianofenoxi)metil]etil metanosulfonato

El bencil 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato (2 g; 6,1 mmol; proveniente del paso (i) anterior) y una cantidad catalítica (10 mol %) de DMAP se mezclaron en 6 mL de piridina seca. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,52 mL; 1,1 eq.) a 0 °C. La mezcla se dejo llegar a la temperatura ambiente durante 3 h. La piridina se evaporó. Se agregó acetato de etilo, y la solución se lavó con agua, y la capa orgánica se separó, se secó y evaporó para producir 2,3 g (93%) de el compuesto del sub-título.

(iii) Bencil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridinacarboxilato

Se mezclaron y enfriaron a 0 °C 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-1-[(4-cianofenoxi)metil]etilmetano-sulfonato (47,7 mg; 0,12 mol; proveniente del paso (ii) anterior), sulfato ácido de tetrabutilamonio (4,81 g; 0,014 mol) y 290 mL de DCM. Se agregaron 97 mL de NaOH al 50% y la mezcla se agitó vigorosamente durante 50 minutos. Se agregaron 500 mL de agua y 500 mL de éter. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación mediante chromatografía sobre sílica (DCM) produjo 33,13 g (89%) del compuesto del sub-título.

(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 (ver Ejemplo 9(ii) anterior; 60 g; 277

mmol) en THF (600 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta consumir completamente el material de partida (como lo indicó el análisis por TLC). Luego el solvente se removió bajo presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de el compuesto del sub-título.

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

El compuesto del sub-título se preparó con un rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5(iv) anterior, utilizando *tert*-butil 7-bencil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iv) anterior) en lugar de *tert*-butil 7-bencil-9-hidroxi-9-metil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato.

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

(vi) *tert*-Butil 7-[2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(4-cianofenoxi)-propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

Bencil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridinacarboxilato (1,0 g; 3,2 mmol; proveniente del paso (iii) anterior) se mezcló con *tert*-butil 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (v) anterior; 0,73g; 3,2 mmol) y 30 mL de isopropanol, y se agitó at 60 °C durante 5 h, y luego a temperatura ambiente durante una noche. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó sobre sílica (DCM:5% MeOH con lo cual se obtuvo 1,3 g (76%) del compuesto del sub-título..

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

El *tert*-Butil 7-[2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(4-cianofenoxi)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (vi) anterior; 3 g; 5,6 mmol) se disolvió en etanol (95%) y se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a 1 atmósfera, durante 2 horas. El catalizador se removió por filtración a través de un pad de Celite®. El residuo se evaporó. y se purificó por cromatografía (acetato de etilo: 10% MeOH). Rendimiento; 2 g (91 %).

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 29.01, 30.43, 31.86, 59.57, 59.96, 61.63, 61.87, 62.71, 72.34, 80.93, 105.03, 116.85, 119.98, 135.25, 156.88, 163.85

(Los isomeros (*R*)- y (*S*)- se obtuvieron a partir del 4-(2-oxiranilmetoxi)benzonitrilo quiral: 4-(2(*R*)-oxiranilmetoxi)benzonitrilo proporcionó la forma *S* del *tert*-butil 7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato, y el 4-(2(*S*)-oxiranilmetoxi)benzonitrilo la forma *R*).

Ejemplo 14

tert-Butil 7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

(i) *tert*-Butil 7-[2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(4-cianofenoxi)-propil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El *tert*-Butil 9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (3,85 g; 15,9 mmol; ver Ejemplo 8(iii) anterior) se mezcló con bencil 2-[(4-cianofenoxi)metil]-1-aziridinacarboxilato (4,44 g, 14,4 mmol; ver Ejemplo 13(iii) anterior) en 100 mL de isopropanol:H_2O (8:2). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (tolueno:acetato de etilo:isopropanol; 8:1:1). Rendimiento 6,21 g (78%).

(ii) *tert*-Butil 7-[2-amino-3-(4-cianofenoxi)propil]-9-hidroxi-3,7-diaza-bicíclico[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El *tert*-butil 7-[2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(4-cianofenoxi)propil]-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (i) anterior; 6,17 g; 11,2 mmol) se disolvió en etanol (56 mL; 85%) y se hidrogenó sobre Pd/C (5%). La mezcla resultante se filtró, el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica (tolueno:acetato de etilo:isopropanol; 8:1:1) con lo cual se obtuvieron 2,99 g (64%) del compuesto del título.

FAB-MS: m/z = 417,4 (MH^+)

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 27.82, 35.77, 51.40, 51.94, 53.55, 53.91, 61.60, 68,11, 71.23, 79.81, 103.76, 115.55, 118.85, 133.98, 155.41, 162.59

Ejemplo 15

tert-Butil 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-hidroxi-1,5-dimetil-3,7-diazabicíclico[3.3.1]nonano-3-carhoxilato

(i) 3,7-Dibencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

El compuesto del sub-título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en *Chem. Heterocycl. Compd.*, **30** (1994) 353-357.

(ii) 3-Bencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano

Una solución de 3,7-dibencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo-[3.3.1]nonano (proveniente del paso (i) anterior; 2,71 g, 7,74 mmol) en etanol acuoso (20 mL; 95%) se hidrogenó sobre 5% de Pd/C a 1 atm. hasta que el análisis TLC indicara que la reacción se había completado. El catalizador se removió por filtración a través de un pad de Celite®, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento cuantitativo.

(iii) *tert*-Butil 7-bencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]-nonano-3-carboxilato

Se agregó lentamente Di-*tert*-butil dicarbonato a una solución de 3-bencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (proveniente del paso (ii) anterior; 0,68 g; 2,61 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta agotar el material de partida (como lo indicó el análisis por TLC). El solvente se removió bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título con un rendimiento del 89%.

(iv) *tert*-Butil 1,5-dimetil-9-hidroxi-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 (ii) anterior, utilizando *tert*-butil 7-bencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-

carboxilato (proveniente del paso (iii) anterior) en lugar de 3,7-dibencil-1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano.

(v) *tert*-Butil 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-hidroxi-1,5-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

El *tert*-Butil 1,5-dimetil-9-hidroxi-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (proveniente del paso (iv) anterior; 1,05 g; 3,89 mmol) se disolvió en 10 mL de MeCN. Se agregó trietilamina (0,39 g, 3,89 mmol) y (4-cianoanilino)propil-3-metanosulfonato (ver Ejemplo 8(v) anterior; 0,99 g, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a 60 °C, el solvente se removió antes bajo presión reducida. El residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (ac.), y luego la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía de columna produjo el compuesto del título con un rendimiento del 4%.

FAB-MS: m/z = 429,0 $(MH)^+$

RMN ^{13}C en $CDCl_3$: δ 0.99 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.49-3.60 (m, 12 H), 3.61-3.88 (m, 2H), 3.90-4.08 (m, 1H), 6.54-6.66 (d. 2H), 7.38-7.46 (d. 2H)

Ejemplo 16

Los compuestos de los anteriores Ejemplos 1 - 15 fueron evaluados con la Prueba A, y se encontró que todos ellos exhiben valores de D_{10} superiores a 6,0.

Abreviaturas:

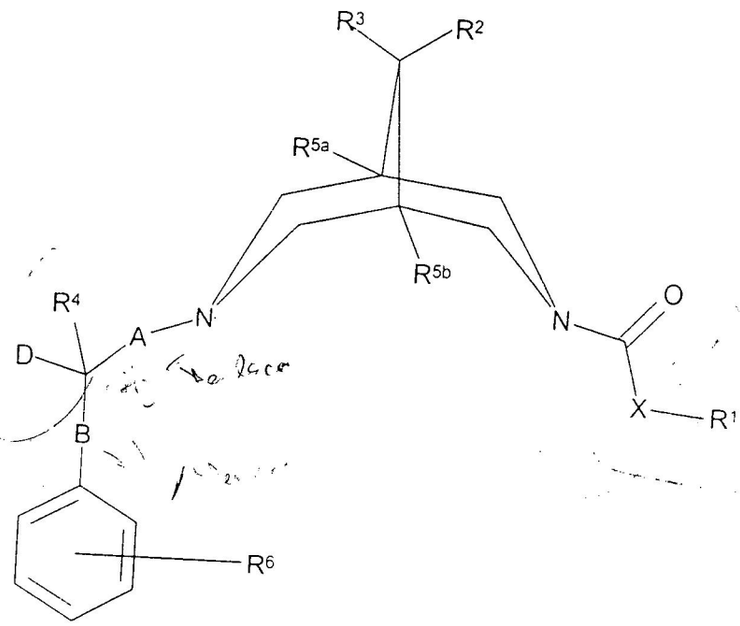
AcOH	=	ácido acetico
ADDP	=	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
ac.	=	acuosa(o)
atm.	=	atmósferas
CBz	=	benziloxicarbonil
CDI	=	carbonildiimidazol
Bu	=	butil
DCM	=	diclorometano
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
Et	=	etil
EtOAc	=	acetato de etilo
EtOH	=	etanol
ESI	=	Interface de electrospray
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*-, *i*-, *s*-, y *t*- significan: normal, iso, secundario y terciario.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula 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 que contiene uno ó más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y el cual también opcionalmente incluye uno ó más sustituyentes =O;

X representa O ó S;

R^{5a} y R^{5b} 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}, -OH, ó $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

c representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^{10} representa H, alquil C_{1-6}, $-(CH_2)_d$-aril, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-[C(O)]_eN(R^{14})(R^{15})$, $-C(O)R^{16}$ ó $-C(O)OR^{17}$;

e representa 1 ó 2;

R^{11} representa H, alquil C_{1-6}, $-C(O)R^{18}$ ó $-(CH_2)_f$-aril (éste ultimo grupo se encuentra 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^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} independientemente representan H, alquil C_{1-6} Het^2 ó $-(CH_2)_g$-aril (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con 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^{13} representa alquil C_{1-6}, aril ó $-(CH_2)_h$-aril (todos los cuales opcionalmente sustituidos y/o terminados (según sea apropiado) con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquil C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

d, f, g, y h independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

Het^2 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 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 $-N(H)C(O)OR^{18a}$), alcoxi C_{1-6}, $-C(O)N(H)R^{19}$, $-NHC(O)N(H)R^{20}$, $-N(H)S(O)_2R^{21}$ y/o $-OS(O)_2R^{22}$;

R^{19} y R^{20} independientemente representan H ó alquil C_{1-6};

R^{18a}, R^{21} y R^{22} independientemente representan alquil C_{1-6};

A representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-6}, $-N(R^{23})(CH_2)_j$-, $-O(CH_2)_j$- ó $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k$- (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_j$- va ligado al átomo de nitrógeno de la bispidina, y en donde estos cuatro últimos grupos van todos opcionalmente sustituidos con uno ó más grupos OH);

B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mN(R^{24})$-, $-(CH_2)_mS(O)_n$-, $-(CH_2)_mO$- (en estos tres últimos grupos, el grupo $-(CH_2)_m$- va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-C(O)N(R^{24})$-

(grupo éste último en donde, el grupo -C(O)- va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4), $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m-$ ó $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ (en estos dos últimos grupos, el grupo $N(R^{24})$ va ligado al átomo de carbono que porta D y R^4);

j, k y m independientemente representan 0, 1, 2, 3 ó 4;

n representa 0, 1 ó 2;

R^{23} representa H, alquil C_{1-6} ó $C(O)R^{25}$;

R^{24} representa H ó alquil C_{1-6};

R^{25} representa H, alquil C_{1-6}, Het^3 ó $-(CH_2)_p$-aril (estos tres últimos 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});

Het^3 representa un anillo heterocíclico de cinco a 10 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;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste;

con la condición de que:

(a) cuando D represente ya sea H ó -OH, y R^{5a} y R^{5b} son ambos H, entonces por lo menos uno entre R^2 y R^3 representa OR^7, $OC(O)R^8$ ó alquil C_{1-4}, grupo alquil que va sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro ó ciano; y

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

(i) A no representa $-N(R^{23})(CH_2)_j-$, $-O(CH_2)_j-$ ó $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k-$ (en el cual k es 0); y/o

(ii) m no representa 0 cuando B representa $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_n-$ ó $-(CH_2)_mO-$.

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_{1-18} 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 cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^2 representa H, OR^7, $-CH_2NO_2$ ó $-OC(O)R^8$, ó junto con R^3 representan $-O-(CH_2)_2-O-$.

4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^3 representa H, OR^7, alquil C_{1-4}, ó junto con R^2 representa $-O-(CH_2)_2-O-$.

5. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^4 representa H ó alquil C_{1-2}.

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

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^6 representa uno ó más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6}, ciano, nitro, amino ó $C(O)N(H)R^{19}$ ó $N(H)S(O)_2R^{21}$.

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

9. 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 que va opcionalmente interrumpido por O).

10. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde B representa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, $-(CH_2)_mO-$ ó $-(CH_2)_m N(R^{24})-$ (en estos dos últimos casos m es 1, 2 ó 3).

11. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en el cual, cuando D representa $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, c representa 0, 1 ó 2.

12. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en el cual, cuando D representa $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, R^{10} representa H, alquil C_{1-4}, $-C(O)R^{16}$ (en donde R^{16} es H, alquil C_{1-3} ó Het^2), $-C(O)OR^{17}$ (en el cual R^{17} es alquil C_{1-5}, fenil ó alquilfenil C_{1-3}), $-C(NH)NH_2$ ó $-[C(O)]_e-N(H)R^{15}$ (en donde R^{15} es H ó alquil C_{1-3}).

13. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en el cual, cuando D representa $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, R^{11} representa H.

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

15. Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia, la cual comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 13.

16. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para uso como un producto farmacéutico.

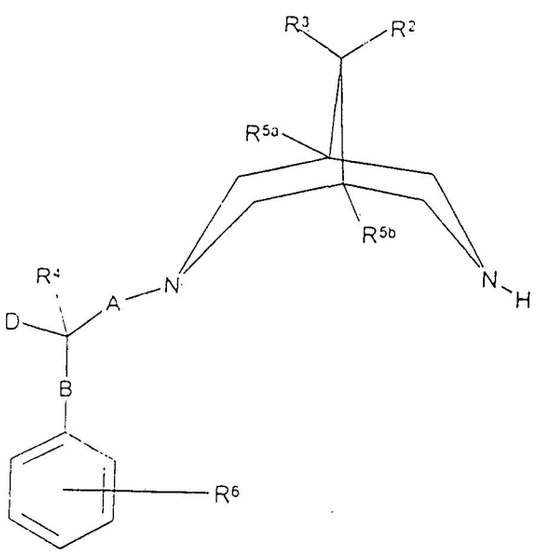
17. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

18. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para ser usado como ingrediente activo en la manufactura de un medicamento para uso en la profilaxis ó el tratamiento de una arritmia.

19. El compuesto acorde con la Reivindicación 18, en donde la arritmia es una arritmia atrial ó una ventricular.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1, proceso que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula II,



II

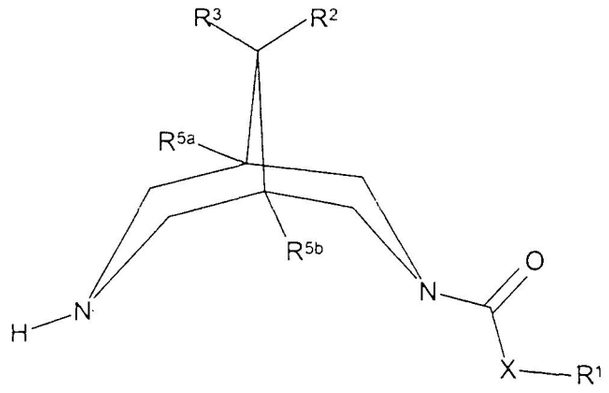
- 70 -

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

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

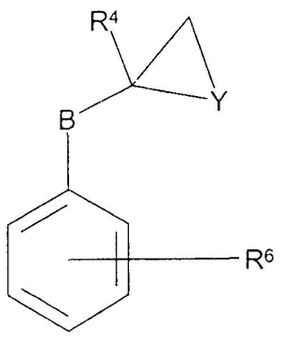
en donde L^1 representa un grupo desprendible y R^1 y X concuerdan con lo definido en la Reivindicación 1;

(b) para el caso de los compuestos de fórmula I en los cuales A representa CH_2 y D representa -OH ó $N(R^{10})H$, reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

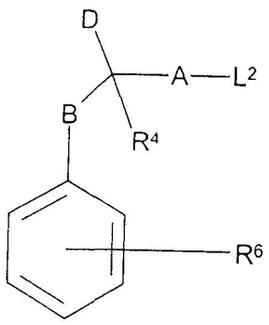
en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



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;

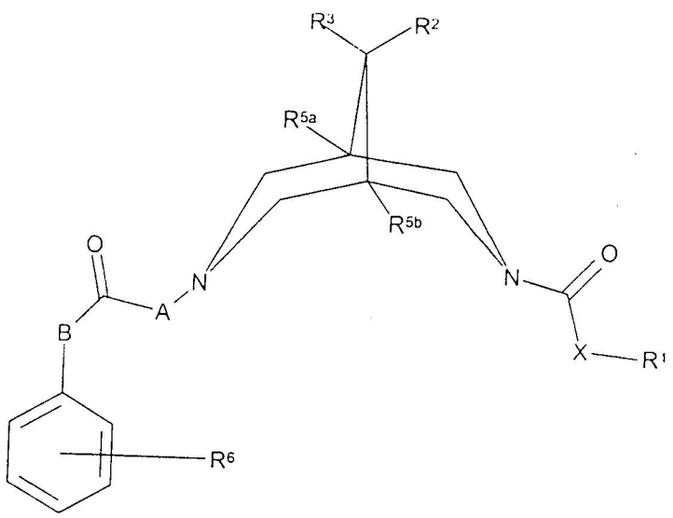
(c) reacción de un compuesto de fórmula IV, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula VI,



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;

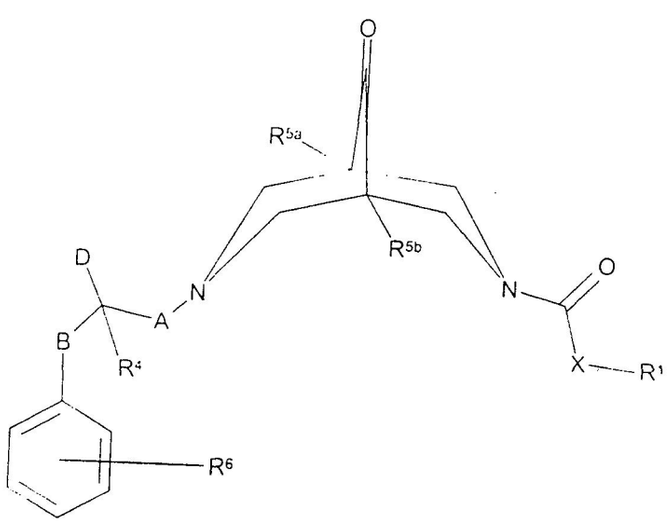
(d) para compuestos de fórmula I en los cuales D representa H ú OH y R^4 representa H, reducción de un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^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 representa H ó OH y el otro representa H, reducción de un correspondiente compuesto de fórmula VIII,



VIII

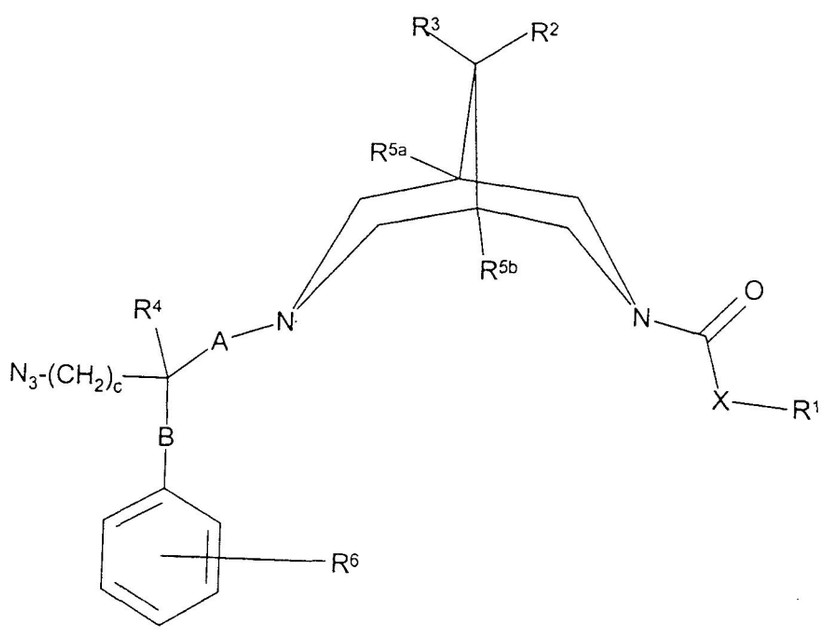
en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, D y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

(f) para compuestos de fórmula I en los cuales R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 concuerda con lo definido en 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 corresponde a lo previamente 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^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 $-N(R^{11})C(O)NH(R^{15})$, en el cual R^{11} y R^{15} corresponden a lo previamente

definido en la Reivindicación 1, excepto que R^{11} no represente $C(O)R^{18}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1 excepto que no represente $C(O)R^{18}$ en el cual R^{18} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,

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

en donde R^{15} corresponde a lo previamente 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 $-N(R^{11})C(O)R^{16}$ en donde R^{11} y R^{16} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1 excepto que R^{11} no representa $C(O)R^{18}$, reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1 excepto que representa $C(O)R^{18}$ en donde R^{18} concuerda con lo definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XI,

$$R^{16}C(O)R^{x} \qquad XI$$

en donde R^{x} representa un grupo desprendible apropiado y R^{16} 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 representa 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,

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

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

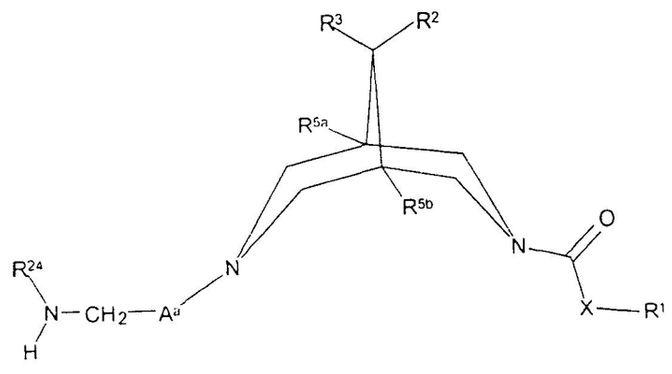
(l) para compuestos de fórmula I que sean derivados N-óxido formados en el nitrógeno de la bispidina, oxidación del correspondiente nitrógeno de la bispidina de un correspondiente compuesto de fórmula I;

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

R^aHal XII

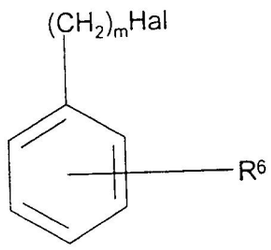
en donde R^a representa alquil C_{1-4} y Hal representa Cl, Br ó I;

(n) para compuestos de fórmula I en los cuales D y R^4 son ambos H, A representa alquileno C_{1-6}, B representa $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ y m y R^{24} 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^{24} y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIV,



XIV

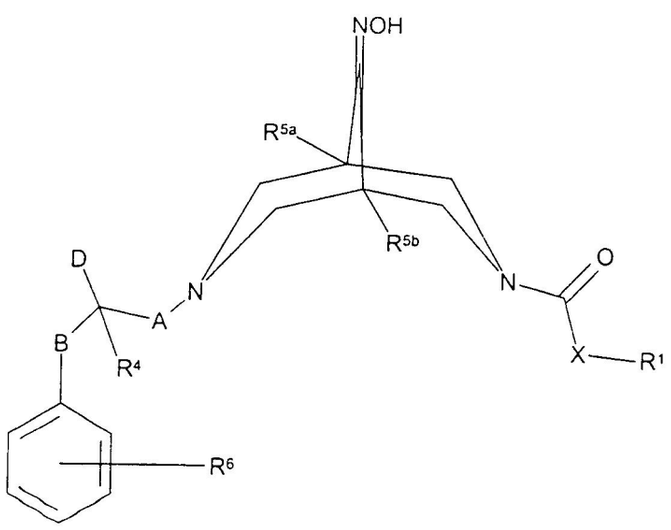
en donde R^6, m concuerda con lo definido en la Reivindicación 1, y Hal corresponde a lo previamente definido;

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

$$R^1XH \qquad XV$$

en donde R^1 y X corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol;

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



XVA

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

(q) 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^{7a} 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 XXIB,

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

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

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

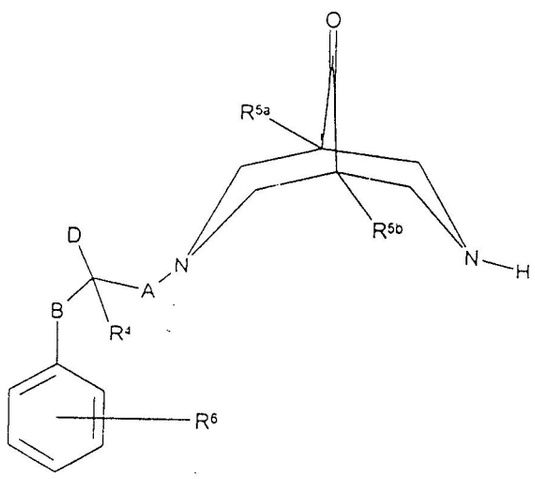
(s) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I previamente ya definida en la Reivindicación 1.

21. Un compuesto de fórmula II acorde con la Reivindicación 20, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} sean ambos H, entonces D no representa H ni OH.

22. Un compuesto de fórmula IV acorde con la Reivindicación 20, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} sean ambos H, entonces por lo menos uno entre R^2 y R^3 representa OR^7, $OC(O)R^8$ ó alquil C_{1-4}, grupo alquil que va sustituido y/o terminado con uno ó más grupos nitro o ciano.

23. Un compuesto de fórmula VIII acorde con la Reivindicación 20, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} sean ambos H, entonces D no representa H ni OH.

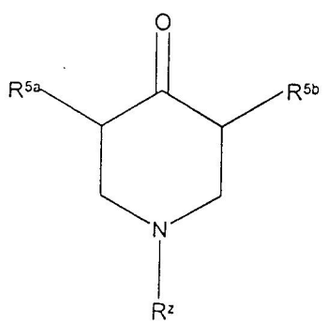
24. Un compuesto de fórmula XVII,



XVII

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y D corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, ó un derivado protegido de éste, con la condición de que cuando R^{5a} y R^{5b} sean ambos H, entonces D no representa H ni OH.

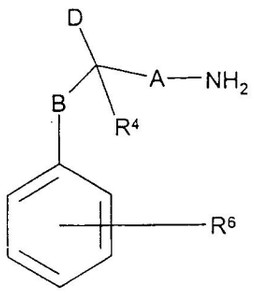
25. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula VIII, XVII, XVIII ó XXVIII, previamente ya definidas en el presente documento, proceso el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula XXIX,



XXIX

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

(1) un compuesto de fórmula XXX,



XXX

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.

Nota:
Los folios
88 Tarjeta archivo temático
89 " " propietarios,
fueron retirados para archivar.

Julio 26 del 2000

NOTA= Se retiraron los folios 84 a 87= Extracto
Para publicación.

90

84

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINSTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

C E R T I F I C A

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **MARIA LUISA DE BRIGARD DE RESTREPO,** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **INGLES - ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES,** según resolución 0793 del 21 de marzo de 1958

La anterior certificación se expide a solicitud de la interesada quien se identificó con cédula de ciudadanía No. 20.024.691 expedida en Santa Fe de Bogotá.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C. a los veinticinco (25) días de marzo de 1999

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

CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORI-
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 ABR 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (S)

91

85

TRADUCCION OFICIAL No. 5.721

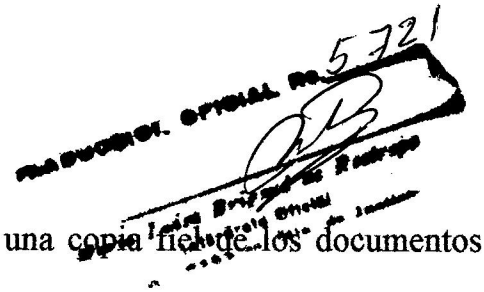
de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. -

---

PRV

DIRECCION NACIONAL DE PATENTES Y REGISTRO

Certificado



Por el presente se certifica que la anexa es una copia fiel de los documentos registrados originalmente ante la Oficina de Patentes y Registro en relación con la siguiente solicitud de patente.

La solicitud fue registrada originalmente en inglés.

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

(21) Solicitud de patente número 9902270-9

(86) Fecha de registro 16-6-1999

92

86

Estocolmo, 16-5-2000

Por la Oficina de Patentes y Registro

(Firma)

Anita Södervall

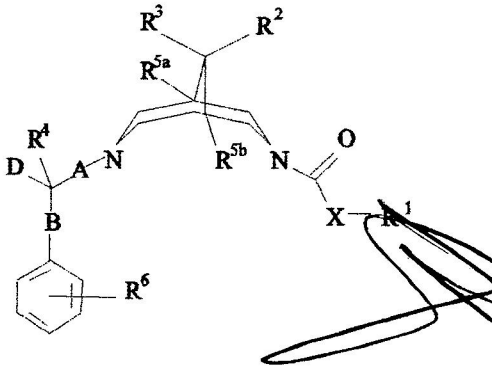
Derechos 170:-

EN ESPAÑOL, las autenticaciones de la firma anterior hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 278588 de fecha 9 de junio del 2.000

ANEXO:

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I,



en donde

R^1 representa alquilo C_{1-12}, $-(CH_2)_a$-arilo, o $(CH_2)_a$-Het^1 (todos ellos opcionalmente sustituídos y/o terminados (según sea adecuado) por uno o más sustitutos escogidos entre -OH, halo, nitro, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4};

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

REPRODUCCION OPTICIAL No. 5.721

Het^1 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre e incluye también opcionalmente uno o varios sustitutos =O;

X representa O o S;

R^{5a} y R^{5b} representan, independientemente, H o alquilo C_{1-3};

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

R^7 y R^8 representan, independientemente, H, alquilo C_{1-6} o arilo $(CH_2)_b$ (los dos últimos grupos opcionalmente sustituídos y/o terminados por uno o varios sustitutos escogidos entre -OH, halo, ciano, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4});

R^{7a} y R^{7b} representan, independientemente, H o alquilo C_{1-6};

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

R^4 representa H o alquilo C_{1-6};

D representa H, alquilo C_{1-4}, -OH o $-(CH_2)_eN(R^{10})(R^{11})$;

REPRODUCCIÓN OFICIAL No. 5.721
María Luisa Briceño de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0703 del 6 de Junio

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

R^{10} representa H, alquilo C_{1-6}, arilo-$(CH_2)_d$, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-[C(O)]_eN(R^{14})(R^{15})$, $-C(O)R^{16}$ O $C(O)OR^{17}$;

e representa 1 o 2;

R^{11} representa H, alquilo C_{1-6}, $-C(O)R^{18}$ o arilo-$(CH_2)_f$ (este último grupo opcionalmente sustituído y/o terminado (según sea adecuado) por uno o varios sustitutos escogidos entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquilo C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{14} , R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} representan, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, Het^2 o arilo-$(CH_2)_g$ (estos tres últimos grupos opcionalmente sustituídos y/o terminados (según sea adecuado) por uno o varios sustitutos escogidos entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquilo C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

R^{25} representa H, alquilo C_{1-6}, Het^2 o arilo-$(CH_2)_g$ (estos dos últimos grupos opcionalmente sustituídos y/o terminados (según sea adecuado) por uno o varios sustitutos escogidos entre -OH, ciano, halo, amino, nitro, alquilo C_{1-6} y/o alcoxi C_{1-6});

Het^2 representa un anillo heterocíclico de cinco a diez miembros que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, e incluye también opcionalmente uno o varios sustitutos =O;

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0793 del Min. de Justicia

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

o un derivado farmaceuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que:

(a) cuando D representa H o bien -OH, y R^{5a} y R^{5b} representan ambos H, entonces por lo menos uno de los radicales R^2 y R^3 representa OR^7, $OC(O)R^8$ o alquilo C_{1-4} y este grupo alquilo está sustituído o terminado con uno o varios grupos nitro o ciano; y

(b) cuando D representa $-(CH_2)_c N(R^{10})R^{11}$ en donde *c* representa 0, entonces:

(i) A no representa $-N(R^{25})(CH_2)_j$ -, $-O(CH_2)_j$ - o $-(CH_2)_j C(H)(OR^{23})((CH_2)_k$- (en donde *k* es 0); y/o

(ii) *m* no representa 0 cuando B representa $(CH_2)_m$ $-N(R^{24})$-, $(CH_2)_m$ $-S(O)_n$- o

$((CH_2)_m$ -O-.

2. Un compuesto como el reivindicado en la Reivindicación 1, en el que R^1 representa $-(CH_2)_a$ -fenilo opcionalmente sustituído, en el que *a* es 0, 1, 2 o 3, o alquilo C_{1-18} opcionalmente sustituído, opcionalmente insaturado, lineal, ramificado o cíclico (grupo este último que puede estar también interrumpido por un átomo de oxígeno).

3. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 representa H, OR^7, CH_2NO_2 o bien $-OC(O)R^8$, o junto con R^3 representa $-O-(CH_2)_2-O-$.

5-721

Intérprete Oficial

4. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que R^3 representa H, OR^7, alquilo C_{1-4} o junto con R^2 representa $-O-(CH_2)_2-O-$.

5. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que R^4 representa H, o alquilo C_{1-2}.

6. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que uno cualquiera de los radicales R^{5a} y R^{5b} representa H, o ambos representan metilo.

7. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que R^6 representa representa uno o varios sustitutos escogidos entre

alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, amino o .-$C(O)N(H)R^{19}$ o $N(H)S(O)_2R^{21}$.

8. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que X representa O.

9. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que A representa un enlace simple o alquileno C_{1-4} lineal o ramificado (grupo este que está también opcionalmente interrumpido por O).

...DIARIO OFICIAL No. 5.721
...Registro
María Luisa Dirigo...
Intérprete Oficial
...del Idioma de Invención

10. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que B representa un enlace simple, alquileno C_{1-} o $-(CH_2)_m$ - o $-(CH_2)_m N(R^{24})$- (siendo *m* en estos dos últimos casos 1, 2 o 3).

11. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que D representa $-(CH_2)_c N(R^{10})(R^{11})$, *c* representa 0, 1 o 2.

12. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que cuando D representa $-(CH_2)_c N(R^{10})(R^{11})$, R^{10} representa H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)R^{16}$ (en donde R^{16} es H, alquilo C_{1-3} o Het^2), $-C(O)OR^{17}$ (en donde R^{17} es alquilo C_{1-5}, fenilo o alquilfenilo C_{1-3}), $-C(NH)NH_2$ O $[C(O)]_C$-$N(H)R^{15}$ (en donde R^{15} es H o alquilo C_{1-3}).

13. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que D representa $-(CH_2)_c N(R^{10})(R^{11})$, R^{11} representa H.

14. Una preparación farmacéutica que incluye un compuesto como el definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 en mezcla con un coadyuvante, diluente o portador farmaceuticamente aceptable.

15. Una preparación farmacéutica para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto como el definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13.

5.721

TRADUCCION OFICIAL No.
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Rama del Mín. de Justicia

16. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para el uso como un producto farmacéutico.

17. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

18. El uso de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.

19. El uso reivindicado en la Reivindicación 18 en el que la arritmia es una arritmia atrial o ventricular.

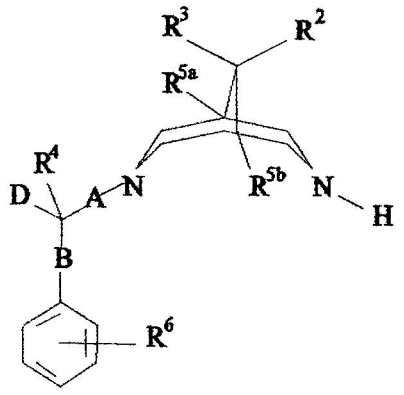
20. Un método de profilaxis o tratamiento de una arritmia, que comprende la administración de una cantidad terapeuticamente efectiva de un compuesto como el definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 a una persona que sufre de tal

situación o es susceptible a ella.

21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I definida en la Reivindicación 1, que consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0783 del Min. de Justicia



II

en donde R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y D corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1,

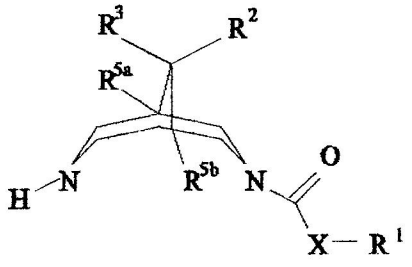
con un compuesto de la fórmula III

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

en donde L^1 representa un grupo saliente y R^1 y corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(b) para los compuestos de la fórmula 1 en los que A representa CH_2 y D representa -OH o $N(R^{10})H$,

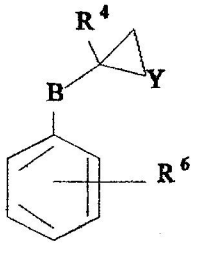
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



TRADUCTOR OFICIAL No. 5.721
María Lelia Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0793 del Min. de Justicia

en donde R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V,

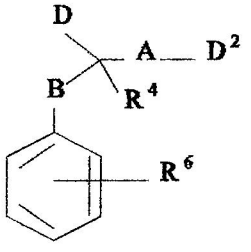


V

en donde Y representa O o $N(R^{10})$ y R^4, R^6, R^{10} y B corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV definida arriba,

con un compuesto de la fórmula VI,



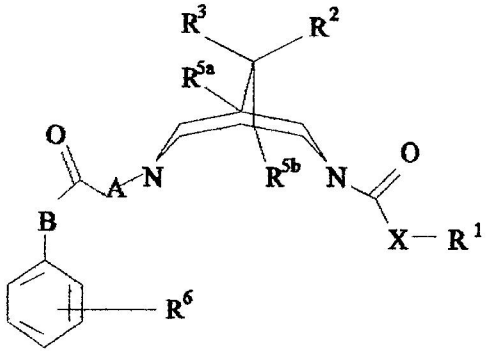
VI

Gaceta Oficial No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0783 del Min. de Justicia

en donde L^2 representa un grupo saliente y R^4, R^6, A, B y D corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(d) para los compuestos de la fórmula I en los que D representa H u OH y R^4 representa H;

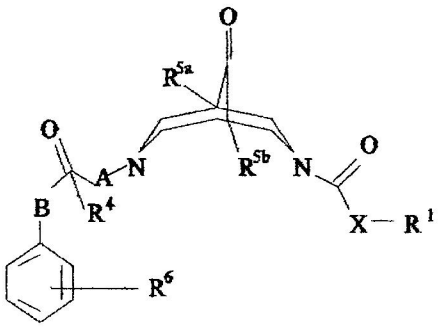
reducir un compuesto de la fórmula VII



VII

en donde R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(e) para los compuestos de la fórmula I en los que uno de los radicales R^2 y R^3 representa H o bien OH y el otro representa H, reducir un compuesto correspondiente de la fórmula VIII



VIII

OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Min. de Justicia

en donde R^2, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, D y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(f) para los compuestos de la fórmula 1 en los que R^2 y/o R^3 representan $OC(O)R^8$ y R^8 corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1,

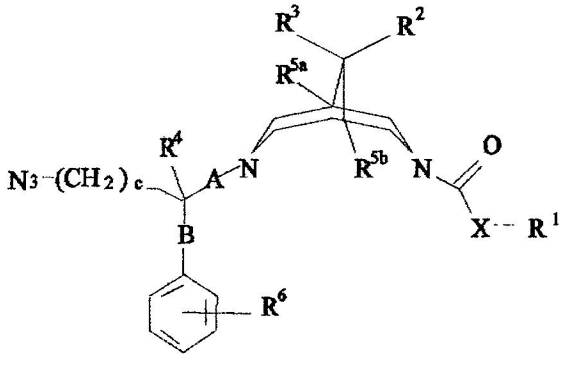
reunir un compuesto correspondiente de la fórmula 1 en el que R^2 y/o R^3 (según sea adecuado) representan OH y un compuesto de la fórmula VIIIA,

R^8CO_2H VIIIA

en donde R^8 corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1;

(g) para los compuestos de la fórmula 1 en los que D representa $-(CH_2)_cNH_2$,

reducir un compuesto correspondiente de la fórmula IX



5.721

IX

en donde *c*, R^1, R^2, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(h) para los compuestos de la fórmula 1 en los que D representa $-N(R^{11})C(O)NH(R^{15})$, en donde R^{11} y R^{15} corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1 con la excepción de que R^{11} no representa $C(O)R^{18}$,

hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula I en la que D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1 con la excepción de que no representa $C(O)R^{18}$ en donde R^{18} corresponde a la definición dada

en la Reivindicación 1

con un compuesto de la fórmula X,

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

en donde R^{15} corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1;

5.721
Inspector. OFFICIAL No.
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Otras del Min. de Justicia

(i) para los compuestos de la fórmula 1 en los que D representa $-N(H)[C(O)]_2NH_2$,

hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula I en la que D representa NH_2, con diamida de ácido oxálico;

(j) para los compuestos de la fórmula 1 en los que D representa $-N(R^{11})C(O)R^{16}$, en donde R^{11} y R^{16} corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1 con la excepción de que R^{11} no representa $C(O)R^{18}$,

hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula I en la que D representa $-N(R^{11})H$, en donde R^{11} corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1 con la excepción de que no representa $C(O)R^{18}$ en donde R^{18} corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1

con un compuesto de la fórmula XI

$R^{16}C(O)R^X$ XI

en donde R^x representa un grupo saliente adecuado y R^{16} corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1;

(k) para los compuestos de la fórmula 1 en los que D representa $-N(H)R^{10}$ y R^{10} corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1 con la excepción de que no representa H ni $-C(NH)NH_2$,

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Ver ayes del Min. de Justicia

hacer reaccionar un compuesto correspondiente en el que D representa $-NH_2$

con un compuesto de la fórmula XIA

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

en donde R^{10a} corresponde a la definición dada para 10 en la Reivindicación 1 con la excepción de que no representa H ni $-C(NH)NH_2$ y L^1 corresponde a la definición dada aquí antes.

:

(l) para los compuestos de la fórmula 1 que son derivados de N-óxido de bispidina-nitrógeno,

oxidar el nitrógeno de bispidina correspondiente de un compuesto correspondiente de la fórmula 1;

(m) para los compuestos de la fórmula 1 que son derivados de sal de amonio cuaternario de alquilo C_{1-4}, en los que el grupo alquilo está unido a un nitrógeno de bispidina,

hacer reaccionar, en el nitrógeno de bispidina, un compuesto correspondiente de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula XII,

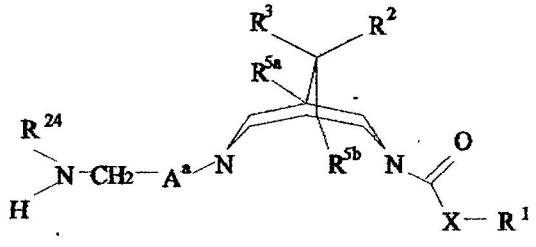
$$R^aHal \qquad XII$$

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

RADICACIÓN OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
en ayuda del Juzgado

(n) para los compuestos de la fórmula 1 en los que tanto D como R^4 representan H, A representa alquileno C_{1-6}, B representa $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ y *m* y R^{24} corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1,

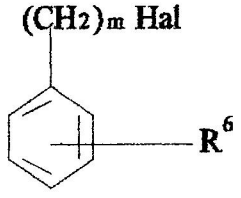
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIII,



XIII

en donde A^a representa alquileno C_{1-6} y R^1, R^2, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{24} y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula XIV,



XIV

en donde R^6 y *m* corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1 y Hal corresponde a la definición dada aquí antes;

No. 5-721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial

(o) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II definida arriba,

con un compuesto de la fórmula XV

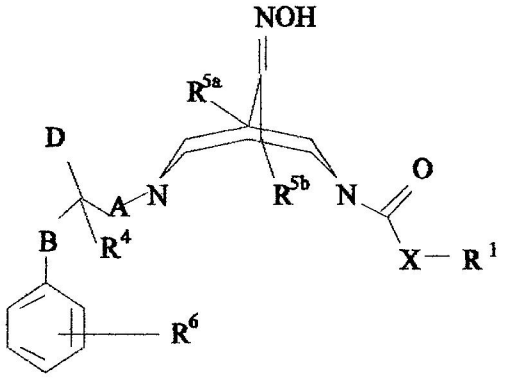
R^1XH XV

en donde R^1 y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1,

en la presencia de 1,1'-carboxildiimidazola;

(p) para los compuestos de la fórmula I en los que uno de los radicales R^2 y R^3 representa $-NH_2$ y el otro representa H,

reducir un compuesto de la fórmula XVA,



XVA

PUBLICACIÓN OFICIAL No. 5.721
María Luisa Arrigada de Restrepo
Intérprete Oficial

en donde R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6 , A, B, D y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

(q) para los compuestos de la fórmula 1 en los que uno de los radicales R^2 y R^3, o ambos, representan $-N(R^{7a})R^{7b}$, en donde uno de los radicales R^{7a} y R^{7b}, o ambos, representan alquilo C_{1-6},

alquilar un compuesto correspondiente de la fórmula 1 en el que R^2 y/o R^3 representan $-N(R^{7a})R^{7b}$ (según sea adecuado) en donde R^{7a} y/o R^{7b} (según sea adecuado) representan H, usando un compuesto de la fórmula XXIB

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

en donde R^{7c} representa alquilo C_{11-6} y L^1 corresponde a la definición dada arriba;

(r) convertir un sustituto R^6 en otro; o

(s) desproteger un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I definida en la Reivindicación 1.

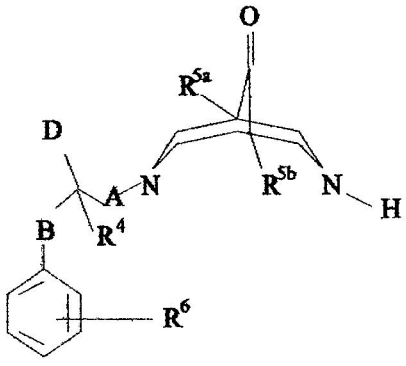
22. Un compuesto de la fórmula II definida en la Reivindicación 21, o un derivado protegido del mismo, con la condición de que cuando tanto R^{5a} como R^{5b} representan H, entonces D no representa H ni OH.

PUBLICACION OFICIAL No. 5.721
Interpreta Ricardo Ruiz Restrepo
Intérprete Oficial
Corte Sup. de Justicia

23. Un compuesto de la fórmula IV definida en la Reivindicación 21, o un derivado protegido del mismo, con la condición de que cuando tanto R^{5a} como R^{5b} representan H, entonces al menos uno de los radicales R^2 y R^3 representa OR^7, $OC(O)R^8$ o alquilo C_{1-4} y este grupo alquilo está sustituído y/o terminado con uno o varios grupos nitro o ciano.

24. Un compuesto de la fórmula VIII definida en la Reivindicación 21, o un derivado protegido del mismo, con la condición de que cuando tanto R^{5a} como R^{5b} representan H, entonces D no representa H ni OH.

25. Un compuesto de la fórmula XVII,

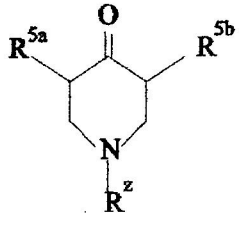


XVII

en donde R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B y D corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1, o un derivado protegido del mismo, con la condición de que cuando tanto R^{5a} como R^{5b} representan H, entonces D no representa H ni OH.

OFICIAL No. 5.721
TRADUCTOR
María Luisa Bayard de Restrepo
Intérprete Oficial

26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula VIII, XVII, XVIII o XXVIII, definidas aquí, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XXIX,



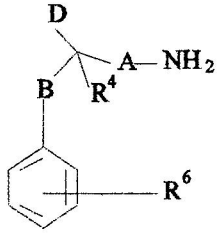
XXIX

en donde R^2 representa H o $-C(O)XR^1$ y R^1, R^{5a}, R^{5b} y X corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1

con (según sea adecuado) :

105 111

(1) un compuesto de la fórmula XXX,



XXX

o un derivado protegido del mismo,

en donde R^4, R^6, A, B y D corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1;

o bien

(2) NH_3 (o un derivado protegido de este),

en todos los casos en la presencia de formaldehído.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual queda copia en los archivos de esta oficina de traducciones, para su confrontación y a la que me remito.

Derechos de Traducción: $189.000,oo

BOGOTA, 12 DE JUNIO DEL 2000.

TRADUCCION OFICIAL No. 3721

María Luisa Briguet de Restrepo
Intérprete Oficial

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* Astra AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) *Patentansökningsnummer* 9902270-9
Patent application number

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

Stockholm, 2000-05-16

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

A. Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee 170:-

La infrascrita Anne-Marie Bondo, Notario Público de Estocolmo, Suecia, certifica que
Anita Södervall,
autorizado para firmar en nombre de la
PRV, Dir. Nacional de Patentes y Registros,
ha otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos 220.- Estocolmo, 2000-05-23
Coronas De oficio:

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

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha 2000 -05- 25 No: .....
Previa la confrontación [illegible] diente D.
FE de que la [illegible] este documento es similar [illegible] COPIA aquí por
Anne Marie Boude, Notario Público,
Estocolmo, Suecia.

PAGADO
Impuesto de Timbre
Siete dólares US$ 7
Derechos Consulares
Quince dólares US$ 15

CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

ES FIEL COPIA DEL ORIGINAL QUE SE ME PRESENTO
2000 MAY -9 P 1:25
DIRECCION DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2785888
COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE SE ME PRESENTO
EL CUAL APARECE EN EL FOLIO DE SEMPEÑA
DOCUMENTO(S) INDICADAS

PRV99-08-16

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).

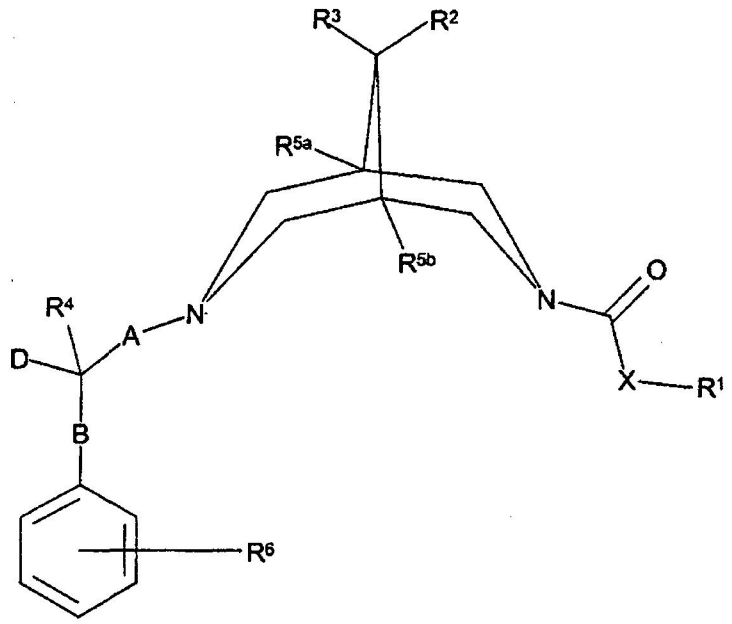
We have surprisingly found that a novel group of bispidine-based compounds exhibit electrophysiological activity, preferably class III

PRV99-06-16

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} and R^{5b} 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, -OH, or $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

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

R^{10} represents H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_d$-aryl, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-[C(O)]_eN(R^{14})(R^{15})$, $-C(O)R^{16}$ or $-C(O)OR^{17}$;

e represents 1 or 2;

R^{11} represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{18}$ or $-(CH_2)_f$-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^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} and R^{18} independently represent H, C_{1-6} alkyl, Het^2 or

$-(CH_2)_g$-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^{13} represents C_{1-6} alkyl, aryl or $-(CH_2)_h$-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);

d, f, g and h independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het^2 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^6 represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{18a}$), C_{1-6} alkoxy, $-C(O)N(H)R^{19}$, $-NHC(O)N(H)R^{20}$, $-N(H)S(O)_2R^{21}$ and/or $-OS(O)_2R^{22}$;

R^{19} and R^{20} independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^{18a}, R^{21} and R^{22} independently represent C_{1-6} alkyl;

A represents a single bond, C_{1-6} alkylene, $-N(R^{23})(CH_2)_j$-, $-O(CH_2)_j$- or $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k$- (in which latter three groups, the $-(CH_2)_j$- group is attached to the bispidine nitrogen atom, and which latter four groups are all optionally substituted by one or more OH groups);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_mN(R^{24})$-, $-(CH_2)_mS(O)_n$-, $-(CH_2)_mO$- (in which three latter groups, the $-(CH_2)_m$- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-C(O)N(R^{24})$- (in which latter group, the -C(O)- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m$- or $-N(R^{24})(CH_2)_m$- (in which latter two groups, the $N(R^{24})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

j, k and m independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

PRV99-06-16

n represents 0, 1 or 2;

R^{23} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{25}$;

R^{24} represents H or C_{1-6} alkyl;

R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^3 or $-(CH_2)_p$-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^3 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;

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

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

provided that:

(a) when D represents either H or -OH, and R^{5a} and R^{5b} both represent H, then at least one of R^2 and R^3 represents OR^7, $OC(O)R^8$ or C_{1-4} alkyl, which alkyl group is substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups; and

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

(i) A does not represent $-N(R^{23})(CH_2)_j$-, $-O(CH_2)_j$- or $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k$- (in which k is 0); and/or

(ii) m does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_mN(R^{24})$-, $-(CH_2)_mS(O)_n$- or $-(CH_2)_mO$-,

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 and Het^3 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 and Het^3) 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. Values of Het^2 that may be mentioned include pyrollidinonyl (e.g. 2-pyrollidinon-5-yl). Substituents on Het (Het^1, Het^2 and Het^3) 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 and Het^3) groups may be *via* any atom in the ring system including (where appropriate) a heteroatom. Het (Het^1, Het^2 and Het^3) groups may also 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) groups contain an unoxidised S-atom;

(b) X does not represent S; and/or

(c) n does not represent 0, when B represents $-(CH_2)_mS(O)_n-$.

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.

Alkyl groups that R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{18a}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25} and D may represent, and with which R^1, R^7, R^8, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} and R^{25} may be substituted; and alkoxy groups that R^6 may represent, and with which R^1, R^7, R^8, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} and R^{25} 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^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{25}, 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 optionally substituted, optionally unsaturated, linear, branched or cyclic, C_{1-18} alkyl (which latter group may also be interrupted by an oxygen atom);

R^2 represents H, OR^7, -CH_2NO_2, -$OC(O)R^8$, or together with R^3 represents -O-(CH_2)$_2$-O-;

R^3 represents H, OR^7, C_{1-4} alkyl or together with R^2 represents -O-(CH_2)$_2$-O-;

R^4 represents H or C_{1-2} alkyl;

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

R^6 represents one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl, cyano, nitro, amino or $C(O)N(H)R^{19}$ or $-N(H)S(O)_2R^{21}$;

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, $-(CH_2)_mO-$ or $-(CH_2)_mN(R^{24})-$ (in which latter two cases m is 1, 2 or 3);

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.

When D represents $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, preferred compounds of the invention include those in which:

c represents 0, 1 or 2;

R^{10} represents H, C_{1-4} alkyl, $-C(O)R^{16}$ (in which R^{16} is H, C_{1-3} alkyl or Het^2), $-C(O)OR^{17}$ (in which R^{17} is C_{1-5} alkyl, phenyl or C_{1-3} alkylphenyl), $-C(NH)NH_2$ or $-[C(O)]_e-N(H)R^{15}$ (in which R^{15} is H or C_{1-3} alkyl);

R^{11} represents H.

More preferred compounds of the invention include those in which:

R^1 represents phenyl, C_{1-2} alkylphenyl or linear or branched C_{2-6} alkyl (all of which are optionally substituted with one or more cyano, methyl and/or halo groups);

R^2 represents H, OR^7 (in which R^7 is H or C_{1-2} alkyl), $-CH_2NO_2$ or $-OC(O)R^8$ (in which R^8 is C_{1-3} alkyl or optionally substituted phenyl);

R^3 represents H, OR^7 (in which R^7 is H or C_{1-2} alkyl) or methyl;

R^4 represents methyl or, preferably, H;

PRJ-99-06-16

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

A represents a single bond or C_{1-2} alkylene (e.g. $-CH_2-$);

B represents a single bond, $-(CH_2)_mN(H)-$ or $-(CH_2)_mO-$ (in which latter two cases m is 1 or 2); and

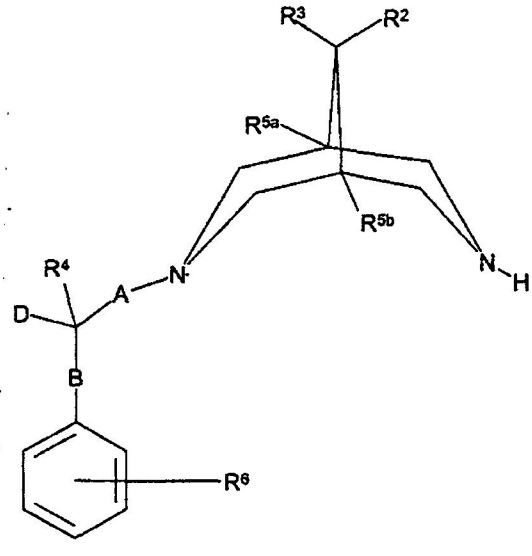
D represents H, OH, $-CH_2NH_2$, $-NHR^{10}$ (in which R^{10} is H, C_{1-2} alkyl, -C(O)H, $-[C(O)]_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(H)R^{15}$ (where R^{15} is H or C_{1-2} alkyl), -C(O)[2-pyrrolidon-5-yl] or $-C(O)OR^{17}$ (in which R^{17} is C_{1-4} alkyl or benzyl)).

Preferred compounds of the invention include the compounds of the 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,



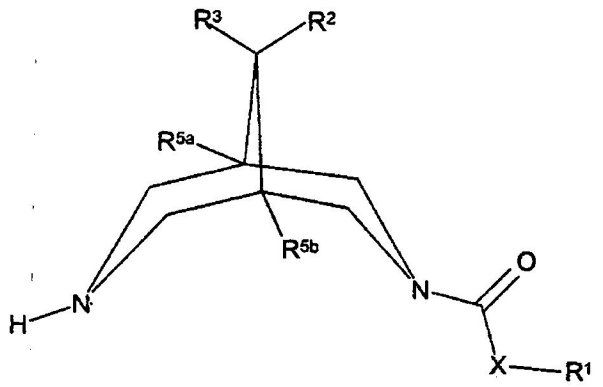
II

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

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

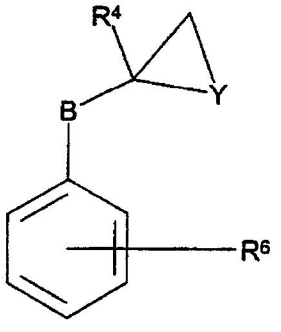
wherein L^1 represents a leaving group, such as Hal, imidazolyl or $-OC(O)XR^1$, Hal represents Cl, Br or I, and R^1 and X are as hereinbefore defined, for example at or above room temperature in the presence of a suitable base (e.g. aqueous NaOH, K_2CO_3 or triethylamine) and an appropriate organic 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 $N(H)R^{10}$, reaction of a compound of formula IV,



IV

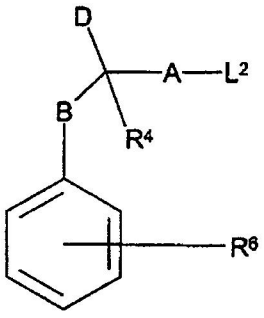
wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b} and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula V,



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,

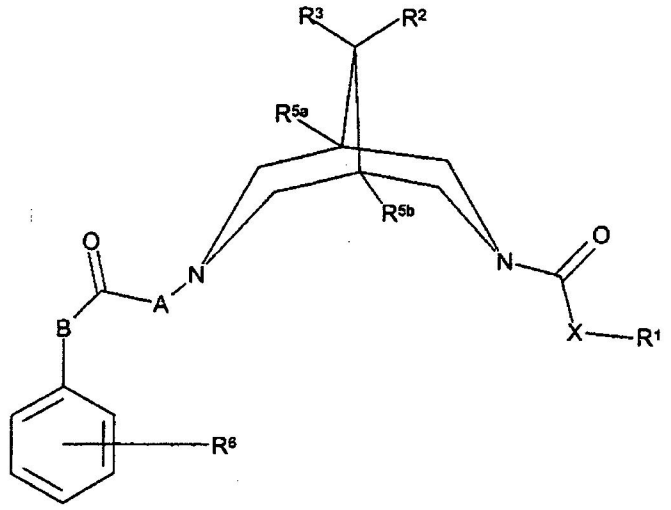


VI

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);

PRV99-06-16

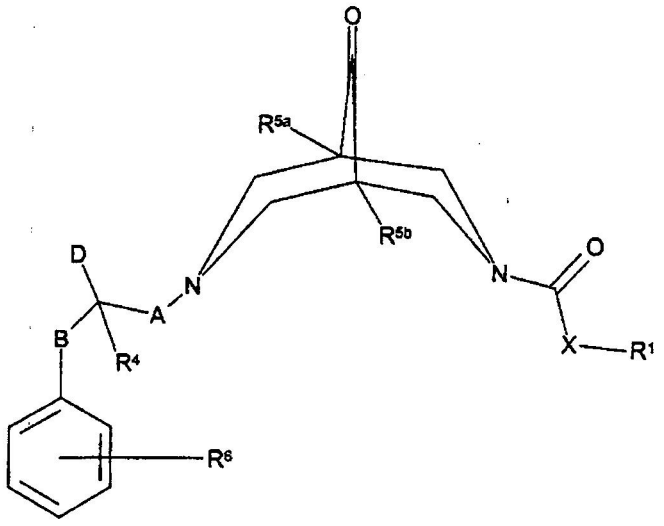
(d) for compounds of formula I in which D represents H or OH and R^4 represents H, reduction of a compound of formula VII,



VII

wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^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^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), or under standard Wolff-Kischner conditions known to those skilled in the art; 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);

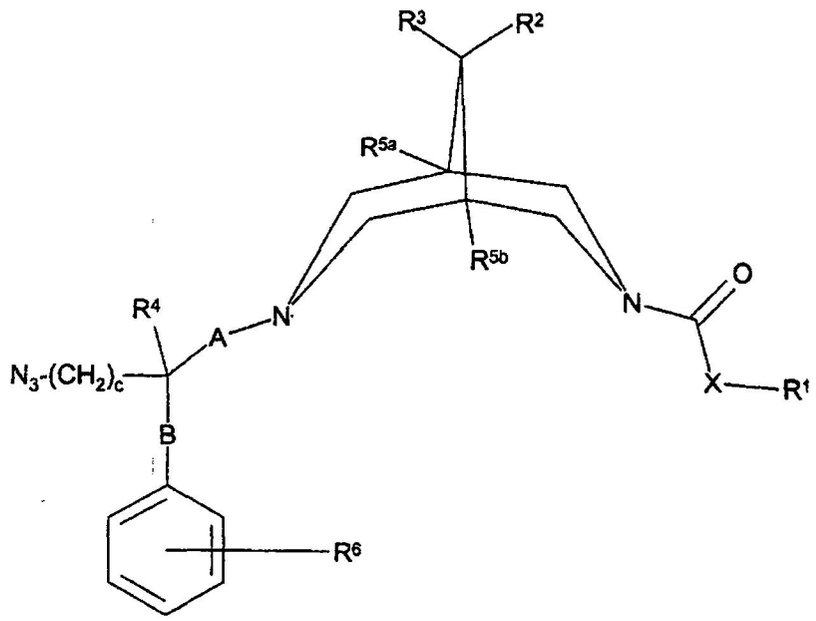
(f) for compounds of formula I in which one of R^2 and R^3 represents H and the other represents -OH, reduction of a corresponding compound of formula VIII, as hereinbefore defined, in the presence of a mild reducing agent, e.g. sodium borohydride, and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alcohol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

(g) for compounds of formula I in which R^2 and/or R^3 represents $OC(O)R^8$ 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) represents 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^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);

PAU99-08-16

(i) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)NH(R^{15})$, in which R^{11} and R^{15} are as hereinbefore defined, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{18}$, 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 $C(O)R^{18}$ in which R^{18} is as hereinbefore defined, with a compound of formula X,

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

wherein R^{15} 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 $-N(R^{11})C(O)R^{16}$, in which R^{11} and R^{16} are as hereinbefore defined, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{18}$, 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 $C(O)R^{18}$, with a compound of formula XI,

$$R^{16}C(O)R^{x} \qquad XI$$

wherein R^{x} represents a suitable leaving group, such as C_{1-4} alkoxy, Hal (e.g. Cl, Br) or *p*-nitrophenyl and R^{16} 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);

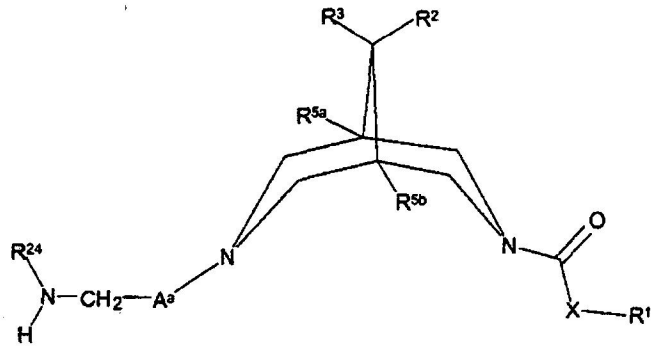
(n) for compounds of formula I which are C_{1-4} alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a bispidine nitrogen, reaction, at the bispidine nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XII,

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

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);

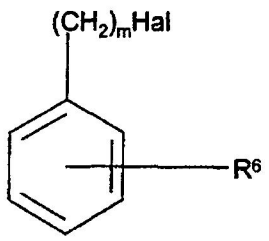
(o) for compounds of formula I in which D and R^4 both represent H, A represents C_{1-6} alkylene, B represents -N(R^{24})$(CH_2)_m$- and m and R^{24} are as hereinbefore defined, reaction of a compound of formula XIII,

PRV99-06-16



XIII

wherein A^a represents C_{1-6} alkylene and R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{24} and X are as hereinbefore defined with a compound of formula XIV,



XIV

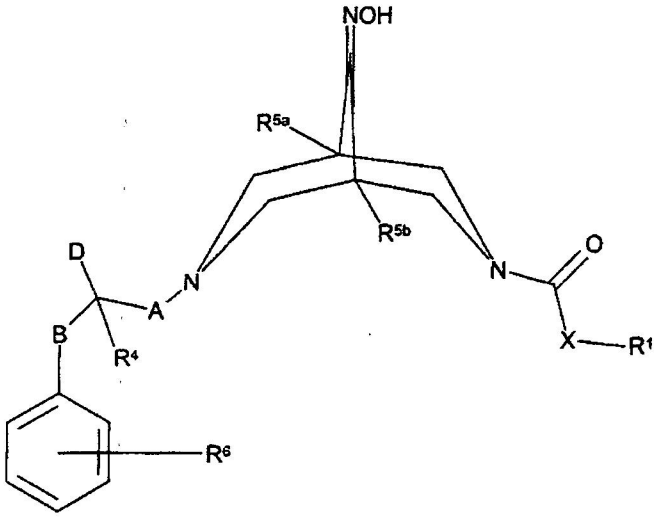
wherein R^6, m and Hal are as hereinbefore defined, for example at 40°C in the presence of a suitable organic solvent (e.g. acetonitrile);

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

$$R^1XH \qquad XV$$

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 one of R^2 and R^3 represents $-NH_2$ and the other represents H, reduction of a compound of formula XVA,



XVA

wherein R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, D and X are as hereinbefore defined, in the presence of a suitable reducing agent (e.g. $LiAlH_4$), for example under conditions that are well known to those skilled in the art;

(r) 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 or 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 XVB,

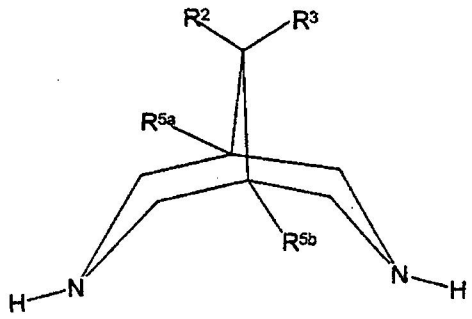
$$R^{7c}L^1 \qquad \text{XVB}$$

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

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

133
PAV99-06-16
127

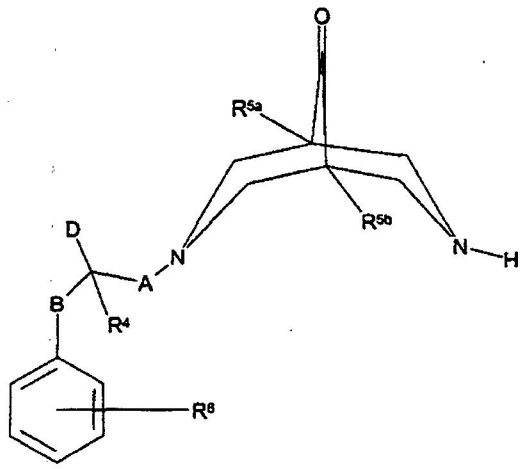
Compounds of formula II may be prepared by reaction of a compound of formula XVI,



XVI

wherein R^2, R^3, R^{5a} and R^{5b} 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)), or, in the case of compounds of formula II wherein A represents CH_2 and D represents OH or $N(R^{10})H$, with a compound of formula V, 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 XVII,



XVII

wherein R^4, R^{5a}, R^{5b}, 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 XVII, or a protected derivative thereof, with a compound of formula XVIIA

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

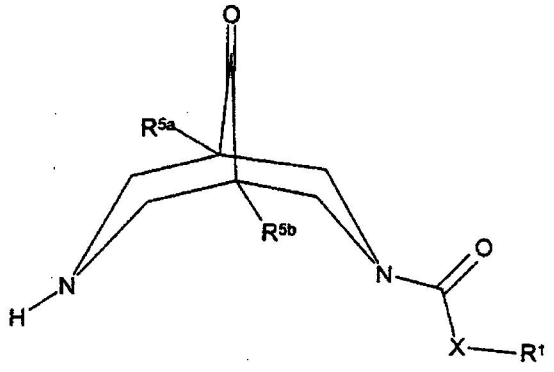
wherein R^{3a} represents C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated with one or more cyano groups) and Hal is as hereinbefore defined, for example at between -25°C and ambient temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. diethyl ether).

Compounds of formula IV may be prepared by reaction of a compound of formula XVI, 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 XVI, 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 XVIII,

PRV99-08-16 135 129

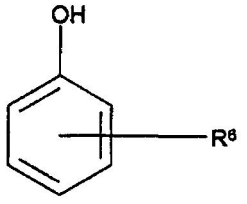


XVIII

wherein R^1, R^{5a}, R^{5b} 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)).

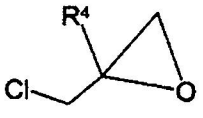
Compounds of formula V may be prepared in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art. For example, compounds of formula V in which:

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



XIX

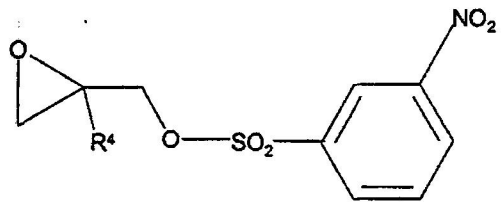
wherein R^6 is as hereinbefore defined, with a compound of formula XX,



XX

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;

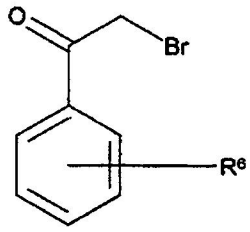
(2) B represents $-CH_2O-$ and Y represents O may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXI,



XXI

wherein R^4 is as hereinbefore defined, for example 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 XXII,

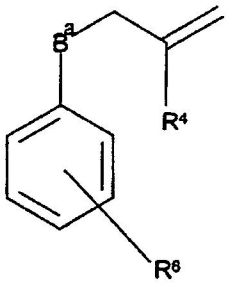


XXII

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);

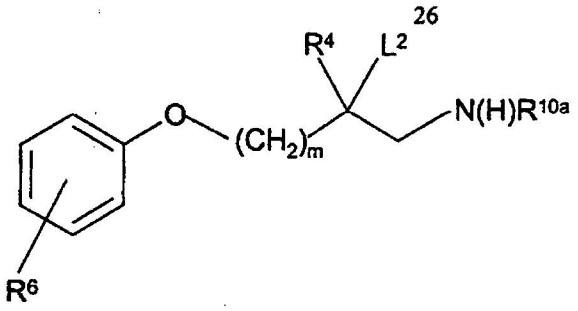
(4) B represents C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_mN(R^{24})-$, $-(CH_2)_mS(O)_2-$ or $-(CH_2)_mO-$ (in which latter three groups m represents 1, 2, 3 or 4) and Y represents O may be prepared by oxidation of a compound of formula XXIII,



XXIII

in which B^a represents a single bond, C_{1-3} alkylene, $-(CH_2)_{m-1}N(R^{24})-$, $-(CH_2)_{m-1}S(O)_2-$ or $-(CH_2)_{m-1}O-$ (in which latter three groups m represents 1, 2, 3 or 4) and R^{24} 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 $-(CH_2)_mO-$, Y represents $N(R^{10})$ and R^{10} represents $-S(O)_2R^{13}$ or $-C(O)OR^{17}$ may be prepared by cyclisation of a compound of formula XXIIIA,



XXIIIA

wherein R^{10a} represents $-S(O)_2R^{13}$ or $-C(O)OR^{17}$ and m, R^4, R^6, R^{13}, R^{17} 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), an appropriate solvent (e.g. dichloromethane, water, or a mixture thereof) and, if necessary, a phase transfer catalyst (such as tetrabutylammonium hydrogensulfate).

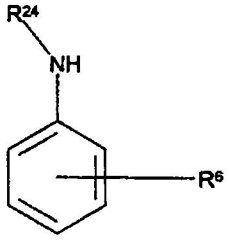
Compounds of formula VI may be prepared by standard techniques. For example compounds of formula VI in which:

(1) B represents $-(CH_2)_mO-$ may be prepared by coupling a compound of formula XIX, as hereinbefore defined, to a compound of formula XXIV,

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

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

(2) B represents $-C(O)N(R^{24})-$ may be prepared by coupling a compound of formula XXV,



XXV

wherein R^6 and R^{24} are as hereinbefore defined, to a compound of formula XXVI,

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

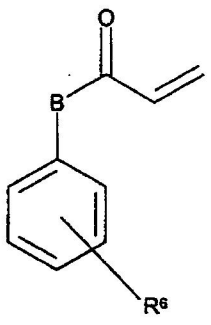
wherein L^4, R^4, A, D and L^2 are as hereinbefore defined;

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

Compounds of formulae V and VI in which B represents $-(CH_2)_mS(O)-$ or $-(CH_2)_mS(O)_2-$ may be prepared by oxidation of the corresponding compounds of formulae V and VI (respectively) wherein B represents $-(CH_2)_mS-$, wherein m 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)).

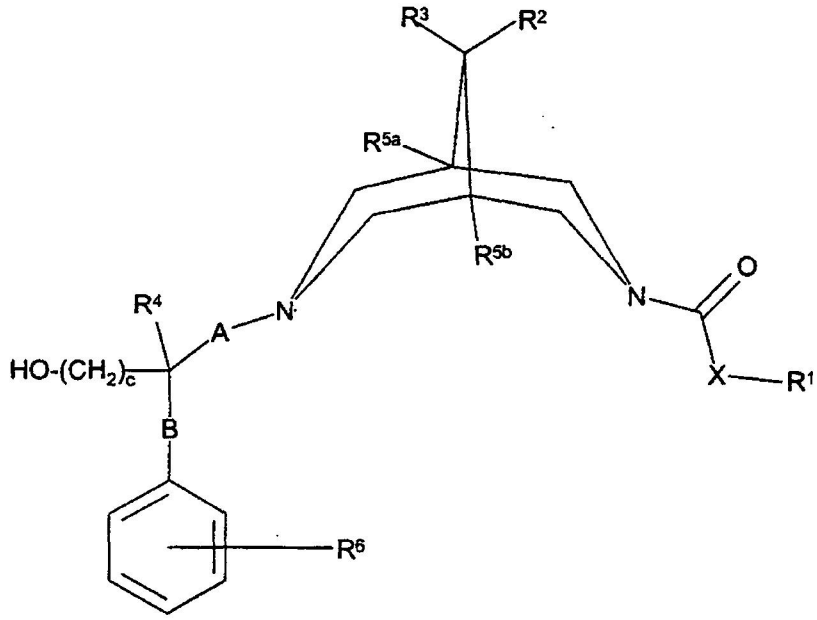
Alternatively, compounds of formula VII in which A represents C_2 alkylene may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula IV, as hereinbefore defined with a compound of formula XXVII,



XXVII

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 XXVIIA,



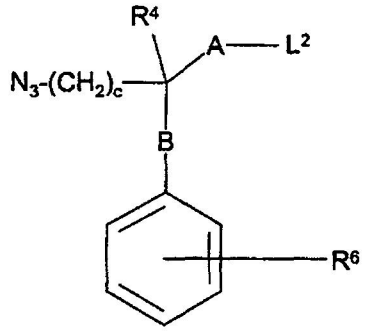
XXVIIA

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

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

wherein R^y is 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), 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 XXVIIC,



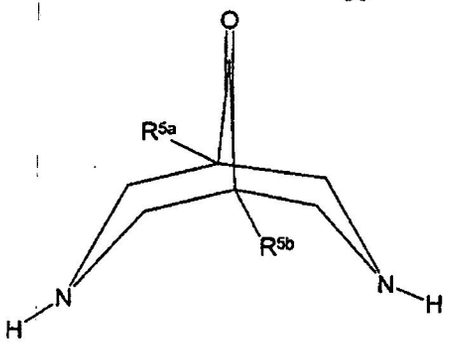
XXVIIC

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 $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)-$, 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 XVA may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula VIII with hydroxylamine, for example at elevated temperature (e.g. at reflux) in the presence of a suitable organic solvent (e.g. methanol).

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

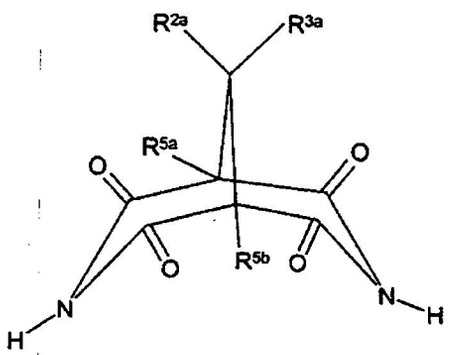


XXVIII

wherein R^{5a} and R^{5b} 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 XVI in which R^2 represents OH and R^3 represents R^{3a} may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXVIII as hereinbefore defined, with a compound of formula XVIIA 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 XVI in which R^2 and R^3 together represent $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ may be prepared by reduction of a compound of formula XXVIIIA



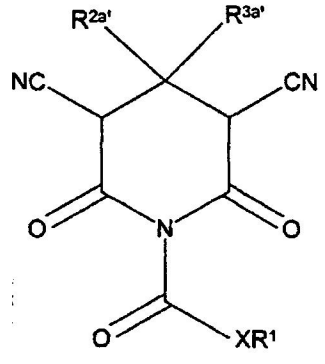
XXVIIIA

wherein R^{2a} and R^{3a} together represent $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ and R^{5a} and R^{5b} are as hereinbefore defined in the presence of a

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, XVII, XVIII and XXVIII 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).

Compounds of formula XXVIIIA may be prepared in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art. For example, compounds of formula XXVIIIA in which R^{2a} and R^{3a} together represent $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$ and R^{5a} and R^{5b} represent H may be prepared by reaction of a compound of formula XXXI,



XXXI

wherein $R^{2a'}$ and $R^{3a'}$ together represent $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$, and X and R^1 are as hereinbefore defined with a mixture of phosphoric acid and sulfuric acid, for example at 120°C.

Compounds of formula XXX are well known in the literature or are readily available using known techniques. For example, compounds of formula XXX 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, XVB, XVIIA, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIIIA, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIIB, XXIX and XXXI, 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 compounds of formulae II, VIII and XVII as hereinbefore defined, or protected derivatives of all of these compounds, provided that, in all cases, when R^{5a} and R^{5b} both represent H, then D does not represent H or OH. There is further provided a compound of formula IV as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof, provided that when R^{5a} and R^{5b} both represent H, then at least one of R^2 and R^3 represents OR^7, $OC(O)R^8$ or C_{1-4} alkyl, which alkyl group is substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups.

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.

PRV99-06-16

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.

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

PRV99-06-16 1ST 145

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

PAV99-06-16

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 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

PRV99-06-16

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}).

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

Ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 1

(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-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropylamine

IPA (300 mL) was added to a stirred suspension of 4-(2-oxiranylmethoxy)benzonitrile (from step (i) above; 100 g; 571 mmol) in NH_3 (500 mL; conc.), and the reaction mixture was stirred at rt for 3 days. The precipitate was filtered off and the residue concentrated and recrystallized from MeCN to give the sub-title compound in a 46% yield.

(iii) Ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Glacial acetic acid (0.30 g; 5.0 mmol) in methanol (5 mL), and then paraformaldehyde (0.33 g; 11.0 mmol), were added to a stirred methanolic (5 mL) suspension of 3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropylamine (from step (ii) above; 0.96 g; 5.0 mmol) under an

inert atmosphere (N_2). The temperature was brought to 55°C and a solution of 1-ethoxycarbonyl-4-piperidone (0.86 g; 5.0 mmol) in MeOH (5 mL) was added and the reaction mixture stirred for 6 h. The solids were filtered off and the solution was concentrated. The solid residue was partitioned between water and diethyl ether. The aqueous phase was collected and the pH adjusted to 10 (4 M NaOH) and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were concentrated and purified using column chromatography (CH_2Cl_2:MeOH; 19:1) to give the sub-title compound in 30% yield.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 14.5, 48.0, 50.6, 57.3, 61.2, 62.2, 65.4, 70.3, 104.2, 115.3, 119.0, 133.9, 157.9, 161.9, 211.7.

(iv) Ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 1

Sodium borohydride (100 mg; 2.6 mmol) was added to a cooled (0°C), stirred solution of ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iii) above; 354 mg; 0.91 mmol) in MeOH (3 mL). The reaction mixture was then stirred at rt for 1 h. The solvent was evaporated and the residue partitioned between CH_2Cl_2 and $NaHCO_3$ (aq.). The organic layer was separated, dried, concentrated and subjected to column chromatography (hexane:EtOAc:MeOH; 35:60:5) to give two separable diastereoisomeric pairs. The title compound refers to the less polar diastereoisomers and was isolated in 58% yield.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 15.0, 37.0, 48.9, 54.2, 61.5, 63.3, 66.1, 69.2, 72.1, 84.0, 104.5, 11 6.4, 119.6, 134.7, 161.9, 163.4.

Example 2

Ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 2

The title compound was isolated in 24% yield as the more polar diastereoisomers from Example 1 above.

Example 3

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 1

(i) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 1(iii) above using 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone in place of 1-ethoxycarbonyl-4-piperidone.

CI-MS (methane): m/z = 416 (MH^+).

(ii) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 1

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above, using *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (from step (i) above) in place of ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate. Spectral data was in agreement with data obtained from diastereoisomers 2 (described in Example 4). The title compound refers to the less polar diastereoisomers.

Example 4

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 2

The title compound was isolated as the more polar diastereoisomers from Example 3 above.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 28.6, 35.5, 47.4, 53.5, 61.4, 65.1, 69.2, 70.7, 79.9, 103.9, 115.3, 119.2, 133.9, 156.0, 162.2.

Example 5

tert-Butyl 7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-hydroxy-9-methyl-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**(9), 1976, pp. 1593-1597.

(ii) 3,7-Dibenzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

A solution of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-one (from step (i) above; 2.05 g; 6.4 mmol) in diethyl ether (15 mL) was added to a stirred solution of methyl magnesium chloride (12.8 mmol) in diethyl ether (8 mL) over 80 minutes. The reaction mixture was subsequently stirred for 20 minutes and then quenched with HCl (1 M). The aqueous layer was separated, concentrated and partitioned between EtOAc and NaOH (2 M). The organic layer was separated and subsequently treated with ion exchange resin (Amberlyst IRA 400), the solvent removed and the residue subjected to column chromatography (hexane:EtOAc; 1:1 with NH_3 sat. MeOH; gradient 0-32%) to give the sub-title compound as a diastereoisomeric mixture in a 60% yield.

PAJ99-06-16

(iii) *tert*-Butyl 7-benzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate

A solution of 3,7-dibenzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane (from step (ii) above, 1.0 g, 4.0 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.98 g, 4.25 mmol) in EtOH (50 mL) was hydrogenated over Pd/C for 20 minutes, filtered through a pad of Celite® and concentrated. Purification by column chromatography gave the sub-title compound in a 40% yield.

(iv) *tert*-Butyl 9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

A solution of *tert*-butyl 7-benzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iii) above; 450 mg, 1.3 mmol) in aqueous ethanol (50 mL of 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.

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

The sub-title compound was prepared in 90% yield according to the procedure described in Example 1(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.

PRV99-06-16

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

4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonitrile (from step (v) above, 247 mg, 1.4 mmol) was added to a stirred solution of *tert*-butyl 9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iv) above, 328 mg, 1.28 mmol) in acetonitrile:water (4:1). The reaction was heated to 60°C for 12 h, after which stirring was continued at rt for a further 48 h. The reaction mixture was concentrated, dissolved in CH_2Cl_2, dried ($MgSO_4$) and then concentrated again. The residue was purified using column chromatography to give the title compound in 44% yield.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 14.10, 21.21, 21.79, 22.81, 25.95, 26.05, 28.44, 28.86, 31.75, 39.62, 39.99, 40.13, 40.31, 43.99, 46.45, 47.65, 52.21, 54.09, 55.71, 57.82, 60.02, 60.32, 60.55, 65.24, 67.95, 68.42, 68.65, 70.54, 79.43, 79.74, 103.82, 108.03, 115.30, 119.11, 126.22, 129.47, 133.81, 133.92, 139.48, 143.11, 156.05, 156.12, 156.19, 156.33, 162.09

Example 6

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl)]-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

A mixture of *tert*-butyldimethylchlorosilane (5.39 g, 35.7 mmol), *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxy-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from Example 3(i) above; 13.5 g; 32.5 mmol) and imidazole (4.86 g; 71.4 mmol) in DMF was stirred for 20 h at rt. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (200 mL), then washed with water (2 x 100 mL) and saturated brine (2 x 100 mL). The organic

PHJ99-06-16

layer was separated, dried (Na_2SO_4) and then concentrated to give a yellow oil. This was purified by column chromatography (EtOAc) to give the sub-title compound in 77% yield.

(ii) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-propyl)]-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Sodium borohydride (2.66 g; 70.2 mmol) was added in portions to a cooled (0°C), stirred solution of *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl)]-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (i) above; 13.3 g; 25.1 mmol) in methanol (75 mL). The mixture was stirred for 3 h at rt before the solvent was evaporated under reduced pressure. The oily residue was diluted with 100 mL of saturated aqueous $NaHCO_3$, and then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and then concentrated to give a white foam. This was purified by column chromatography (EtAc:hexane; 1:1) to give the sub-title compound in 50% yield.

CI-MS (methane): m/z = 532 (MH^+).

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ -4.7, -4.5, 25.7, 28.6, 35.4, 35.6, 41.7, 42.6, 47.7, 48.6, 53.0, 53.8, 60.3, 61.5, 61.9, 68.9, 69.9, 71.5, 78.9, 79.5, 103.6, 103.9, 115.6, 119.3, 133.9, 155.2, 162.3

(iii) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-propyl)]-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Benzoic acid (517 mg; 4.23 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (811 mg; 4.23 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (35 mg; 0.282 mmol) were added to *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl)]-9-hydroxy-3,7-

PHJ99-06-16 261 155

diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (ii) above; 1.5 g; 2.82 mmol) in 15 mL of THF. The mixture was stirred for 24 h at rt before being diluted with ethyl acetate. The resulting solution was washed with water (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL). The organic layer was then separated, dried (Na_2SO_4) and then concentrated to give an oil. This was purified by column chromatography (EtOAc:hexane; 1:5) to give the sub-title compound as a mixture of separable diastereoisomers in a total of 44% yield.

(a) Diastereoisomers 1 (the less polar compound)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ -4.8, -4.6, 18.0, 25.7, 28.6, 33.1, 42.4, 43.3, 58.3, 58.8, 59.5, 59.9, 61.2, 61.5, 69.3, 69.8, 71.1, 71.5, 72.0, 79.1, 103.6, 115.6, 119.2, 128.4, 129.9, 133.1, 133.8, 154.9, 162.4, 165.4.

CI-MS (methane): m/z = 636 (MH^+).

(b) Diastereoisomers 2 (the more polar compound)

CI-MS (methane): m/z = 636 (MH^+).

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ -4.7, -4.5, 18.0, 25.7, 28.5, 33.5, 47.6, 48.6, 53.2, 54.0, 54.5, 55.0, 62.4, 69.3, 69.7, 71.3, 71.6, 79.2, 103.6, 115.6, 119.2, 128.4, 129.5, 130.2, 133.1, 133.9, 154.7, 162.4, 165.4.

(iv) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 1

Diastereoisomers 1 from step (iii) above (200 mg; 0.315 mmol) was mixed with tetrabutylammonium fluoride (0.47 mL; 0.47 mmol; 1.0 M in THF) in THF (2.0 mL), and stirred for 2 h at rt. The mixture was partitioned with ethyl acetate (3 x 20 mL) and water (20 mL), the organic layer separated, dried over Na_2SO_4 and then concentrated. The resulting oil was purified using column chromatography (hexane:EtOAc; 1:1) to give the sub-title compound in 79% yield.

CI-MS (methane) m/z = 522 (MH^+)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 28.6, 32.9, 33.3, 42.3, 43.5, 55.8, 59.3, 60.2, 60.7, 65.5, 70.5, 72.3, 79.9, 104.0, 115.3, 119.0, 128.4, 129.5, 129.9, 133.2, 133.8, 156.0, 162.0, 165.4.

(v) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 2

The sub-title compound was prepared according to the procedure of step (iv) above, using Diastereoisomers 2 from step (iii) above, in 75% yield.

CI-MS (methane) m/z = 522 (MH^+).

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 28.6, 33.1, 33.6, 47.3, 48.4, 49.0, 50.7, 54.4, 61.6, 65.1, 65.9, 70.7, 72.2, 80.0, 104.0, 115.3, 119.0, 128.4, 129.4, 130.0, 133.1, 133.8, 155.9, 162.1, 165.3.

Example 7

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-propionyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 1

(i) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl)]-9-propionyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in a 69% yield according to the procedure described in Example 6(iii) above, using propionic acid in place of benzoic acid.

CI-MS (methane): m/z = 588 (MH^+).

(ii) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-propionyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; diastereoisomers 1

The title compound was prepared in 64% yield according to the procedure of Example 6(iv) above, using *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-(*tert*-butyldimethyl-silyloxypropyl)]-9-propionyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (i) above).

CI-MS (methane) m/z = 474 (MH^+).

Example 8

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

(i) *tert*-Butyl 7-benzyl-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Paraformaldehyde (4.00 g; 127 mmol) was added to a solution of benzylamine (13.7 g; 126 mmol) in ethanol (190 mL). The solution was heated to 60°C and a solution of acetic acid (15.2 g; 252 mmol) in ethanol (160 mL) was added over 2 hours. After additional stirring for 1 hour, the solution was cooled to room temperature. This solution was added (over 2 hours) to a mixture of 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (25.5 g; 127 mmol) and paraformaldehyde (4.80 g; 152 mmol) in ethanol (270 mL) which had been heated to 60°C. After reflux overnight, the solution was cooled to room temperature. The ethanol was removed by evaporation. Extractive work-up was performed in toluene:water and the material was filtered through silica in a toluene:ethyl acetate system. Evaporation of the eluant gave a solid material (37.4 g). The purity was 90 area% (HPLC) and the was yield 60%. By performing a crystallisation in IPA, a compound with a purity of 98 area% (HPLC) and a yield of 70% was obtained.

EI-MS: m/z = 330 (M^+).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 28.72, 47.71, 49.91, 50.60, 58.83, 59.16, 61.96, 80.18, 127.37, 128.45, 128.89. 137.57, 154.89, 213.66.

(ii) *tert*-Butyl 7-benzyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Sodium borohydride (2.77 g; 73.2 mmol) was added to a cooled (0°C), stirred solution of *tert*-butyl 7-benzyl-9-oxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (from step (i) above; 8.01 g; 24.4 mmol) in methanol (125 mL). Once addition was complete, the reaction was stirred at rt overnight. The solvent was then evaporated and the residue re-dissolved in toluene. This solution was washed with water and brine, and the resulting organic layer then separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the sub-title compound in quantitative yield.

(iii) *tert*-Butyl 9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure of Example 5(iv) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate in place of *tert*-butyl 7-benzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

(iv) (4-Cyanoanilino)propan-3-ol

A mixture of 4-fluorobenzonitrile (1.0 g, 8.26 mmol) and 3-aminopropanol (4.54 g, 58.7 mmol) was refluxed under an inert atmosphere (N_2) for 15 h. Water (500 mL) and diethyl ether (500 mL) were then added, and the resulting organic layer separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (heptane:EtOAc; 1:3) to give the sub-title compound in 84% yield.

(v) (4-Cyanoanilino)propyl-3-methanesulfonate

Methanesulfonyl chloride (0.33 g, 2.9 mmol) was added to a cooled (0°C), stirred solution of (4-cyanoanilino)propan-3-ol (from step (iv) above; 0.48 g, 2.76 mmol) and triethylamine (0.56 g, 5.54 mmol) in dichloromethane (35 mL). After addition was complete, stirring was continued at rt until all of the starting material had been consumed (as indicated by tlc). $NaHCO_3$ solution was added, and the resulting organic layer was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the sub-title compound in quantitative yield.

(vi) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate

tert-Butyl 9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iii) above; 0.84 g; 3.48 mmol) was added to a stirred suspension of anhydrous potassium carbonate (0.67 g; 4.8 mmol) and (4-cyanoanilino)propyl-3-methanesulfonate (from step (v) above; 0.89 g; 3.48 mmol) in MeCN (5 mL) under an inert atmosphere (N_2). The reaction mixture was stirred for 10 h at rt, before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and $NaHCO_3$ (aq.), and then the organic layer separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Purification by column chromatography gave the title compound in 41% yield.

FAB-MS: m/z = 401.08 (MH^+)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 25.9, 28.5, 35.5, 41.2, 47.6, 48.6, 51.8, 52.8, 56.1, 70.0, 79.5, 97.8, 111.9, 120.6, 133.7, 151.4, 155.3

PHJ99-08-16

Example 9

iso-Propyl 7-[2-amino-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate

(i) 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 (Example 5(i) above) in place of N-benzyl-N'-methylbispidone.

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

The sub-title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure of Example 5(iv) above, using 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (i) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

^{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.

(iii) *iso*-Propyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

iso-Propylchloroformate (55 mmol) and concentrated NaOH (6.0 mL; 10 M) were added, along with 10 mL of water, to a solution of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above; 10.8 g; 50 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h and the phases separated. The organic phase was washed with H_2O and brine, dried and concentrated to give the sub-title compound in 95% yield.

(iv) *iso*-Propyl 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure of Example 5(iv) above, using *iso*-propyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iii) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

FAB-MS: m/z = 213.2 (MH^+).

^{13}C NMR in CD_3CN: δ 22.53, 29.34, 32.23, 49.46, 52.40, 68.67, 156.24.

(v) *iso*-Propyl 7-[2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxyethyl]-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate

4-Cyanophenacyl bromide (225 mg; 1 mmol) was added to a stirred solution of *iso*-propyl 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iv) above; 212 mg; 1 mmol) in MeCN (2 mL). After stirring for 15 min at 0°C, $NaBH_4$ (40 mg; 1 mmol) was added, and the reaction was allowed to warm to rt over 45 minutes. The reaction mixture was concentrated, dissolved in CH_2Cl_2 and washed with $NaHCO_3$ (aq.) and brine. The organic layer was separated, dried and concentrated to give an oil which was purified using column chromatography (hexane:EtOAc:IPA; 50:49:1) to give the sub-title compound in 35% yield.

(vi) *iso*-Propyl 7-[2-(4-cyanophenyl)-2-chloroethyl]-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Methanesulfonyl chloride (2.15 mL; 27 mmol) was added to a cooled (-10°C), stirred solution of *iso*-propyl 7-[2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (v) above; 7.35 g; 21 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). After addition, the reaction

mixture was stirred at rt for 3 h. The solvent was evaporated to give the sub-title compound in a quantitative yield.

(vii) *iso*-Propyl 7-[2-azido-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Sodium azide (6.5 g; 100 mmol) was added to a solution of 7-[2-(4-cyanophenyl)-2-chloroethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (from step (vi) above; 7.73 g; 21 mmol) in DMF (75 mL). The resulting suspension was stirred for 12 h at rt. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and $NaHCO_3$ (aq.), the organic layer separated, dried and then concentrated to give the sub-title compound in 95% yield.

(viii) *iso*-Propyl 7-[2-amino-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate

A solution of *iso*-propyl 7-[2-azido-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (vii) above; 7.51 g; 19.5 mmol) in aqueous ethanol (85%) 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 title compound in 98% yield.

FAB-MS: m/z = 357.0 (MH^+)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 22.63, 30.05, 30.30, 32.50, 48.88, 49.26, 52.70, 57.53, 61.32, 68.54, 68.67, 110.97, 119.87, 128.68, 132.90, 152.56, 156.43

Example 10

iso-Propyl 7-[2-carbamoylamino-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonane-3-carboxylate

A solution of tetrahydro-2-pyranyl isocyanate (382 mg, 3.0 mmol) in benzene (10 mL) was added to a stirred solution of *iso*-propyl 7-[2-amino-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (see Example 9 above; 1.07 g; 3.0 mmol) in benzene (35 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at rt, after which the solvent was evaporated and the residue re-dissolved in a mixture of MeOH (27 mL) and dilute HCl (4.5 mL; 0.1 M). The resulting solution was refluxed for 3 h, before the acid was neutralized ($NaHCO_3$) and the MeOH removed by evaporation to give a precipitate which was collected and recrystallized from IPA to give the title compound in 67% yield.

FAB-MS: m/z = 399.7 (MH^+)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 22.35, 22.69, 28.67, 29.12, 32.42, 48.11, 49.15, 51.76, 55.83, 59.13, 63.54, 68.88, 110.49, 119.11, 126.62, 132.29, 149.14, 156.62, 159.76

Example 11

iso-Propyl 7-[2-carbamoylcarboxamido-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

iso-Propyl 7-[2-amino-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (see Example 9 above; 0.36 g; 1.0 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.28 g; 2 mmol) were added to a stirred solution of oxalic acid diamide (0.1 g; 1.1 mmol) in DMF (8 mL). Triethylamine was added until the pH reached 7-8, after which the reaction mixture was cooled to 0°C whilst 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.23 g; 1.2 mmol) was added. The

PRJ99-08-16

reaction mixture was then stirred at rt for 10 h, after which water (15 mL) was added and the DMF evaporated. The residue was partitioned between diethyl ether and $NaHCO_3$ (aq.), the organic layer separated, washed with water, dried and then concentrated. The resulting residue was recrystallized from MeOH and di-*iso*-propyl ether to give the title compound in 45% yield.

ESI-MS: m/z = 428.3 (MH^+)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 22.34, 28.62, 29.58, 29.89, 48.04, 51.10, 52.03, 58.67, 59.48, 59.66, 63.65, 68.03, 111.38, 118.53, 127.25, 132.41, 145.77, 155.71, 159.24, 161.43

Example 12

iso-Propyl 7-[2-(4-cyanophenyl)-2-formamidoethyl]-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Ethyl formate (0.5 mL) was added to a stirred solution of *iso*-propyl 7-[2-amino-2-(4-cyanophenyl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from Example 9(viii) above; 0.71 g; 2.0 mmol), and the reaction mixture was refluxed for 5 h. The solvent was evaporated and the residue partitioned between diethyl ether and NaOH (2 M). The organic layer was separated, washed with water, dried and then concentrated. The resulting residue was then recrystallized from MeOH and di-*iso*-propyl ether to give the title compound in 40% yield.

FAB-MS: m/z = 384.9 (MH^+)

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 22.44, 22.78, 28.68, 29.13, 32.39, 48.13, 49.17, 50.54, 56.00, 59.16, 63.07, 68.39, 110.97, 118.81, 126.68, 132.43, 147.02, 156.76, 163.01

DCM were mixed and cooled to 0°C. 97 mL of 50% NaOH was added and the mixture was stirred vigorously for 50 minutes. 500 mL of water and 500 mL of ether were added. The organic phase was separated, washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated. Purification by chromatography on silica (DCM) gave 33.13 g (89%) of the sub-title compound.

(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 (see Example 9(ii) 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 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure of Example 5(iv) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iv) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-9-hydroxy-9-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

^{13}C NMR in $CDCl_3$: δ 28.05, 28.29, 31.33, 48.35, 49.11, 51.53, 79.34, 155.16

(vi) *tert*-Butyl 7-[2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Benzyl 2-[(4-cyanophenoxy)methyl]-1-aziridinecarboxylate (1.0 g; 3.2 mmol; from step (iii) above) was mixed with *tert*-butyl 3,7-

diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (v) above; 0.73g; 3.2 mmol) and 30 mL of *iso*-propanol, and stirred at 60°C for 5 h, and then at rt overnight. The solvent was evaporated and the crude material was purified on silica (DCM:5% MeOH) yielding 1.3 g (76%) of sub-title compound.

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

tert-Butyl 7-[2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (vi) above; 3 g; 5.6 mmol) was dissolved in ethanol (95%) and hydrogenated over 5% Pd/C at 1 atm., for 2 hours. The catalyst was removed by filtration through a pad of Celite®. The residue was evaporated, and purified by chromatography (ethyl acetate:10% MeOH). Yield: 2 g (91%).

^{13}C NMR in MeOD: δ 29.01, 30.43, 31.86, 59.57, 59.96, 61.63, 61.87, 62.71, 72.34, 80.93, 105.03, 116.85, 119.98, 135.25, 156.88, 163.85

(The (*R*)- and (*S*)- isomers were made from chiral 4-(2-oxiranylmethoxy)benzonitrile: 4-(2(*R*)-oxiranylmethoxy)benzonitrile provided the *S*-form of *tert*-butyl 7-[2-amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate, and 4-(2(*S*)-oxiranyl-methoxy)benzonitrile provided the *R*-form.)

PRUS-06-16

Example 14

tert-Butyl 7-[2-amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) *tert*-Butyl 7-[2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

tert-Butyl 9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (3.85 g; 15.9 mmol; see Example 8(iii) above) was mixed with benzyl 2-[(4-cyanophenoxy)methyl]-1-aziridinecarboxylate (4.44 g, 14.4 mmol; see Example 13(iii) above) in 100 mL of *iso*-propanol:H_2O (8:2). The mixture was stirred at 60°C for 24 h. The solvent was evaporated and the residue was purified by chromatography on silica (toluene:ethyl acetate:*iso*-propanol; 8:1:1). Yield 6.21 g (78%).

(ii) *tert*-Butyl 7-[2-amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-hydroxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

tert-Butyl 7-[2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (i) above; 6.17 g; 11.2 mmol) was dissolved in ethanol (56 mL; 85%) and hydrogenated over Pd/C (5%). The resultant mixture was filtered, the solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica (toluene:ethyl acetate:*iso*-propanol; 8:1:1) which gave 2.99 g (64%) of the title compound.

FAB-MS: m/z = 417.4 (MH^+)

^{13}C NMR in MeOD: δ 27.82, 35.77, 51.40, 51.94, 53.55, 53.91, 61.60, 68.11, 71.23, 79.81, 103.76, 115.55, 118.85, 133.98, 155.41, 162.59

Example 15

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-hydroxy-1,5-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) 3,7-Dibenzyl-1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in *Chem. Heterocycl. Compd.*, **30** (1994) 353-357.

(ii) 3-Benzyl-1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

A solution of 3,7-dibenzyl-1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane (from step (i) above; 2.71 g, 7.74 mmol) in aqueous ethanol (20 mL; 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 to give the sub-title compound in a quantitative yield.

(iii) *tert*-Butyl 7-benzyl-1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate

Di-*tert*-butyl dicarbonate was added slowly to a solution of 3-benzyl-1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above; 0.68 g; 2.61 mmol) in THF (5 mL). The reaction was stirred at rt until all of the starting material had been consumed (as indicated by tlc). The solvent was removed under reduced pressure to give the sub-title compound in a 89% yield.

(iv) *tert*-Butyl 1,5-dimethyl-9-hydroxy-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 (ii) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-1,5-

PAJ99-06-16

dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iii) above) in place of 3,7-dibenzyl-1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(v) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-hydroxy-1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

tert-Butyl 1,5-dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iv) above; 1.05 g, 3.89 mmol) was dissolved in 10 mL of MeCN. Triethylamine (0.39 g, 3.89 mmol) and (4-cyanoanilino)propyl-3-methanesulfonate (see Example 8(v) above; 0.99 g, 3.89 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 72 h at 60°C, before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and $NaHCO_3$ (aq.), and then the organic layer separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Purification by column chromatography gave the title compound in a 4% yield.

FAB-MS: m/z = 429.0 $(MH)^+$

^1H NMR in $CDCl_3$: δ 0.99 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.49-3.60 (m, 12 H), 3.61-3.88 (m, 2H), 3.90-4.08 (m, 1H), 6.54-6.66 (d, 2H), 7.38-7.46 (d, 2H)

Example 16

The compounds of the above Examples 1 to 15 were tested in Test A above and were all found to exhibit D_{10} values of more than 6.0.

Abbreviations

AcOH =	acetic acid
aq. =	aqueous

PRV99-06-16

atm. =	atmospheres
Bu =	butyl
DCM =	dichloromethane
DMAP =	4-dimethylaminopyridine
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
tlc =	thin layer chromatography

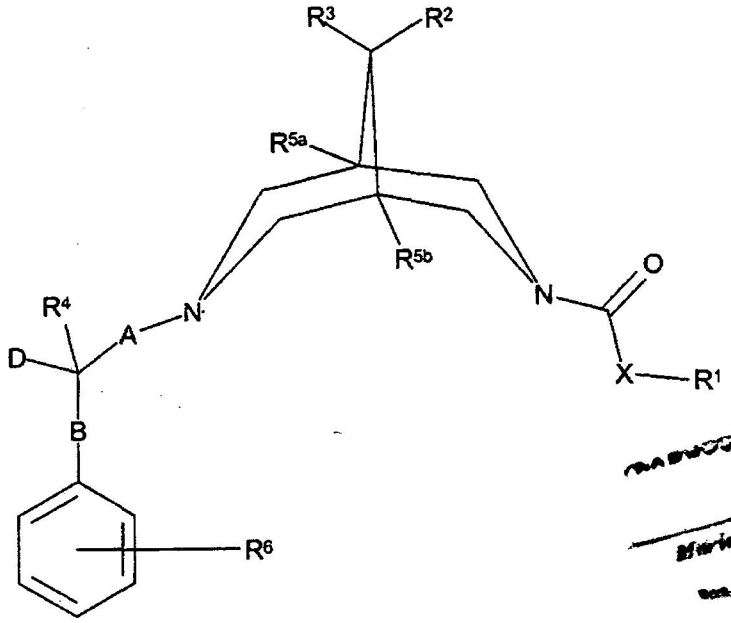
PRV99-06-16

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;

PRV99-06-16

R^{5a} and R^{5b} 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, -OH, or $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

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

R^{10} represents H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_d$-aryl, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-[C(O)]_eN(R^{14})(R^{15})$, $-C(O)R^{16}$ or $-C(O)OR^{17}$;

e represents 1 or 2;

R^{11} represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{18}$ or $-(CH_2)_f$-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^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} and R^{18} independently represent H, C_{1-6} alkyl, Het^2 or $-(CH_2)_g$-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);

OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0793 del Min. de Justicia

R^{13} represents C_{1-6} alkyl, aryl or $-(CH_2)_h$-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);

d, f, g and h independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het^2 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^6 represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{18a}$), C_{1-6} alkoxy, $-C(O)N(H)R^{19}$, $-NHC(O)N(H)R^{20}$, $-N(H)S(O)_2R^{21}$ and/or $-OS(O)_2R^{22}$;

R^{19} and R^{20} independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^{18a}, R^{21} and R^{22} independently represent C_{1-6} alkyl;

A represents a single bond, C_{1-6} alkylene, $-N(R^{23})(CH_2)_j$-, $-O(CH_2)_j$- or $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k$- (in which latter three groups, the $-(CH_2)_j$- group is attached to the bispidine nitrogen atom, and which latter four groups are all optionally substituted by one or more OH groups);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_mN(R^{24})$-, $-(CH_2)_mS(O)_n$-, $-(CH_2)_mO$- (in which three latter groups, the $-(CH_2)_m$- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-C(O)N(R^{24})$- (in which latter group, the -C(O)- group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-N(R^{24})C(O)O(CH_2)_m$- or $-N(R^{24})(CH_2)_m$- (in which latter two groups, the $N(R^{24})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

j, k and m independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

n represents 0, 1 or 2;

R^{23} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{25}$;

R^{24} represents H or C_{1-6} alkyl;

OFFICIAL No 5.721
Interprete Oficial
nom. no. 0782 del Min. de Justicia

R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^3 or $-(CH_2)_p$-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^3 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;

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

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

TRADUCTOR OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0793 del Min. de Justicia

provided that:

(a) when D represents either H or -OH, and R^{5a} and R^{5b} both represent H, then at least one of R^2 and R^3 represents OR^7, $OC(O)R^8$ or C_{1-4} alkyl, which alkyl group is substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups; and

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

(i) A does not represent $-N(R^{23})(CH_2)_j$-, $-O(CH_2)_j$- or $-(CH_2)_jC(H)(OR^{23})(CH_2)_k$- (in which k is 0); and/or

(ii) m does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_mN(R^{24})$-, $-(CH_2)_mS(O)_n$- or $-(CH_2)_mO$-.

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_{1-18} alkyl (which latter group may also be interrupted by an oxygen atom).

3. A compound as claimed in any Claim 1 or Claim 2, wherein R^2 represents H, OR^7, $-CH_2NO_2$ or $-OC(O)R^8$ or together with R^3 represents $-O-(CH_2)_2-O-$.

4. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^3 represents H, OR^7, C_{1-4} alkyl or together with R^2 represents $-O-(CH_2)_2-O-$.

5. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^4 represents H or C_{1-2} 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.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5.72-1
María Luisa Briceño de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0782 del Min. de Justicia

7. 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, cyano, nitro, amino or $C(O)N(H)R^{19}$ or $N(H)S(O)_2R^{21}$.

8. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein X represents O.

9. 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).

10. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_mO-$ or $-(CH_2)_mN(R^{24})-$ (in which latter two cases m is 1, 2 or 3).

11. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein when D represents $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, c represents 0, 1 or 2.

12. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein when D represents $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, R^{10} represents H, C_{1-4} alkyl, $-C(O)R^{16}$ (in which R^{16} is H, C_{1-3} alkyl or Het^2), $-C(O)OR^{17}$ (in which R^{17} is C_{1-5} alkyl, phenyl or C_{1-3} alkylphenyl), $-C(NH)NH_2$ or $-[C(O)]_e-N(H)R^{15}$ (in which R^{15} is H or C_{1-3} alkyl).

TRADUCCION OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0788 del Min. de Justicia

13. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein when D represents $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$, R^{11} represents H.

14. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of Claims 1 to 13 in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

15. 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 13.

16. A compound as defined in any one of Claims 1 to 13 for use as a pharmaceutical.

17. A compound as defined in any one of Claims 1 to 13 for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

18. The use of a compound as defined in any of one Claims 1 to 13 as active ingredient in the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

PRV99-06-16

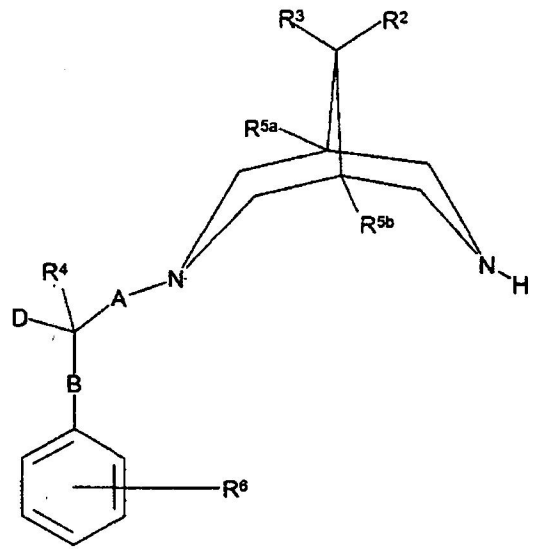
19. The use as claimed in Claim 18, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

20. 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 13 to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

TRADUCCION OFICIAL No. 5721
Interprete Oficial

21. 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

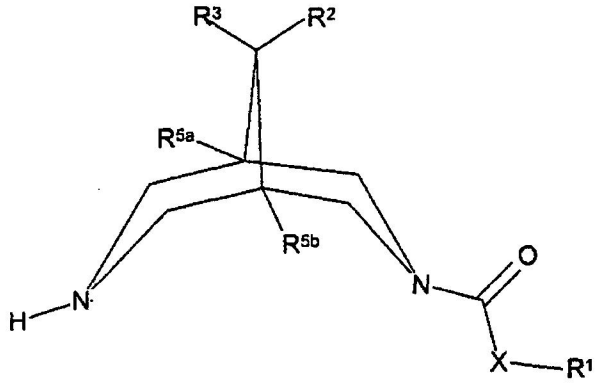
wherein R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1 with a compound of formula III,

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

wherein L^1 represents a leaving group and R^1 and X are as defined in Claim 1;

PRV99-06-16

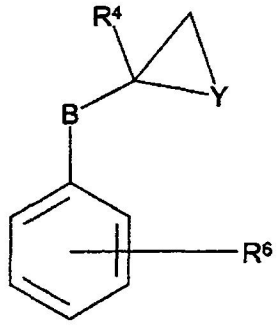
(b) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and D represents -OH or $N(R^{10})H$, reaction of a compound of formula IV,



IV

PRABUCOM. OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
C.T.S.J. del Min. de Justicia

wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b} and X are as defined in Claim 1, with a compound of formula V,

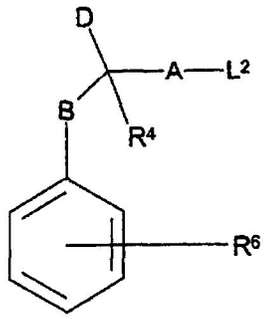


V

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,

PRV99-06-16 187
181

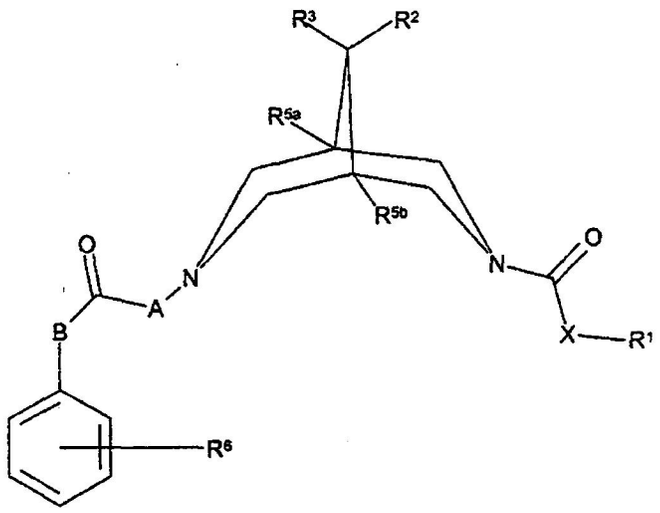


VI

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,

TRADUCCION OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0783 del Min. de Justicia

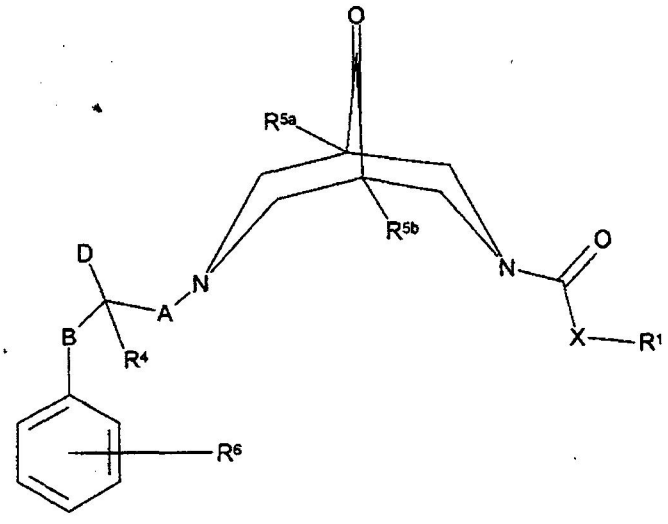


VII

wherein R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, 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,

PRUEBA-06-16



VIII

TRADUCCIÓN OFICIAL Nº 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Dcto 2651 del Min. de Justicia

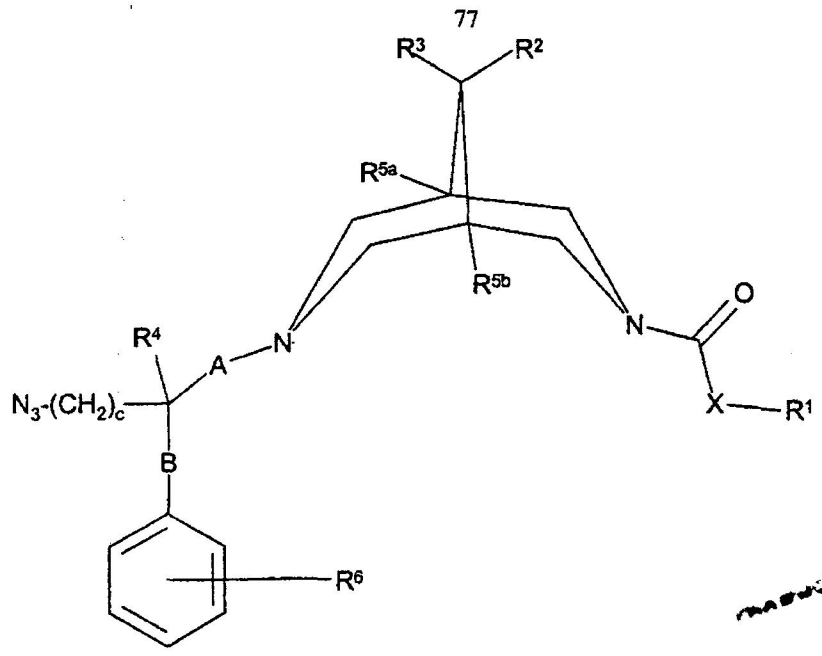
wherein R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, D and X are as defined in Claim 1;

(f) for compounds of formula I in which R^2 and/or R^3 represents $OC(O)R^8$ 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) represents 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^6, A, B and X are as defined in Claim 1;

(h) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)NH(R^{15})$, in which R^{11} and R^{15} are as defined in Claim 1 except that R^{11} does not represent $C(O)R^{18}$, 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 $C(O)R^{18}$ in which R^{18} is as defined in Claim 1, with a compound of formula X,

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

wherein R^{15} 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 $-N(R^{11})C(O)R^{16}$, in which R^{11} and R^{16} are as defined in Claim 1 except that R^{11} does not represent $C(O)R^{18}$, 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

PRUEBA-06-16

that is does not represent $C(O)R^{18}$ in which R^{18} is as defined in Claim 1, with a compound of formula XI,

$$R^{16}C(O)R^{x} \qquad XI$$

wherein R^{x} represents a suitable leaving group and R^{16} 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,

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

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;

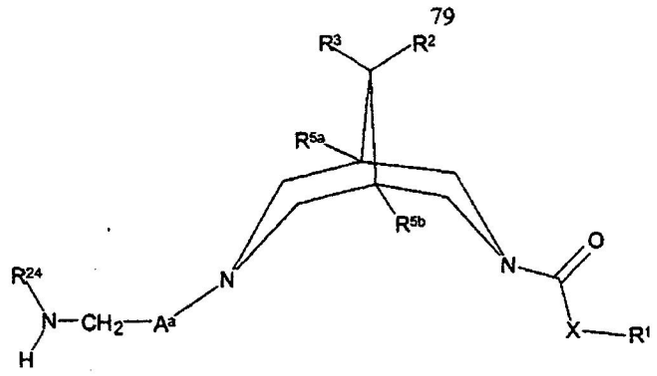
(l) for compounds of formula I which are bispidine-nitrogen N-oxide derivatives, oxidation of the corresponding bispidine nitrogen of a corresponding compound of formula I;

(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,

$$R^{a}Hal \qquad XII$$

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 $-N(R^{24})(CH_2)_m-$ and m and R^{24} are as defined in Claim 1, reaction of a compound of formula XIII,



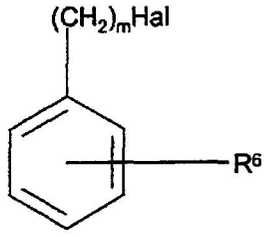
XIII

wherein A^a represents C_{1-6} alkylene and R^1, R^2, R^3, R^{5a}, R^{5b}, R^{24} and X are as defined in Claim 1 with a compound of formula XIV,

5.721

OFFICIAL TRANSLATOR

María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0798 del Min. de Justicia



XIV

wherein R^6, m are as defined in Claim 1 and Hal is as defined above;

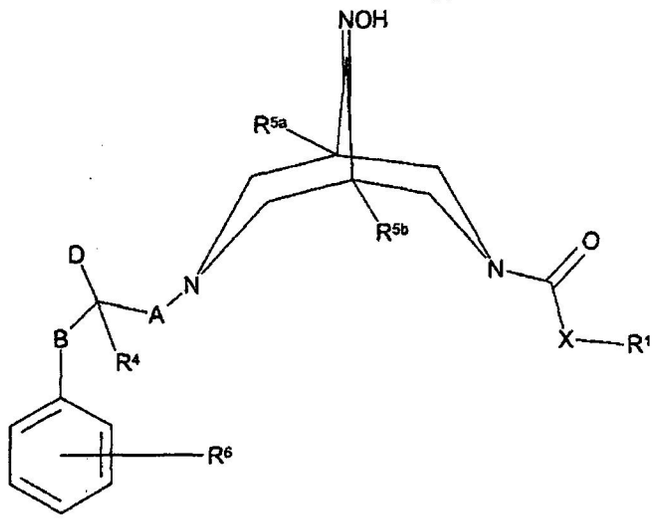
(o) reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula XV,

$$R^1XH \qquad XV$$

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 one of R^2 and R^3 represents $-NH_2$ and the other represents H, reduction of a compound of formula XVA,

PRV98-06-16



XVA

TRADUCTOR OFICIAL No. 5.721
María Luisa Brigard de Restrepo
Intérprete Oficial
OTDR del Min. de Justicia

wherein R^1, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B, D and X are as defined in Claim 1;

(q) 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 or 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 XXIB,

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

wherein R^{7c} represents C_{1-6} alkyl and L^1 is as defined above;

(r) conversion of one R^6 substituent to another; or

(s) deprotection of a protected derivative of a compound of formula I as defined in Claim 1.

22. A compound of formula II as defined in Claim 21, or a protected derivative thereof, provided that when R^{5a} and R^{5b} both represent H, then D does not represent H or OH.

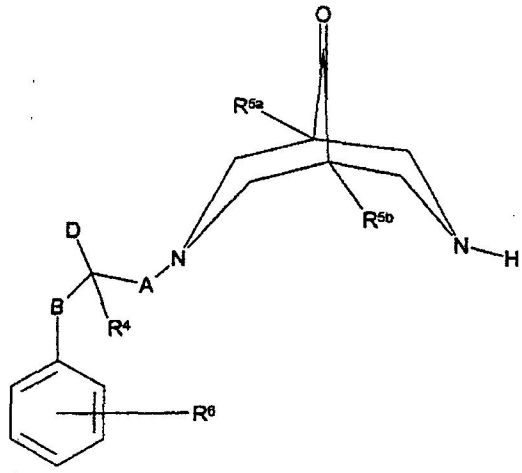
23. A compound of formula IV as defined in Claim 21, or a protected derivative thereof, provided that when R^{5a} and R^{5b} both represent H, then at least one of R^2 and R^3 represents OR^7, $OC(O)R^8$ or C_{1-4} alkyl, which alkyl

PRUEBA-06-16

group is substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups.

24. A compound of formula VIII as defined in Claim 21, or a protected derivative thereof, provided that when R^{5a} and R^{5b} both represent H, then D does not represent H or OH.

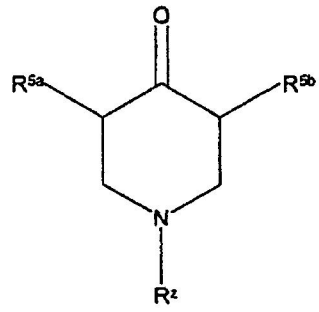
25. A compound of formula XVII,



XVII

wherein R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof, provided that when R^{5a} and R^{5b} both represent H, then D does not represent H or OH.

26. A process for the preparation of a compound of formula VIII, XVII, XVIII or XXVIII, as defined herein, which comprises reaction of a compound of formula XXIX,

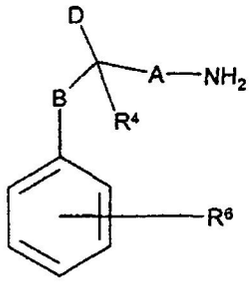


XXIX

PRV99-06-16

wherein R^z represents H or -C(O)XR^1 and R^1, R^{5a}, R^{5b} and X are as defined in Claim 1 with (as appropriate) either:

(1) a compound of formula XXX,



XXX

PUBLICATION OFFICIAL No. 5.721
María Luisa Briguet de Restrepo
Intérprete Oficial
Res. No. 0703 del Min. de Justicia

or a protected derivative thereof, wherein R^4, R^6, A, B and D are as defined in Claim 1; or

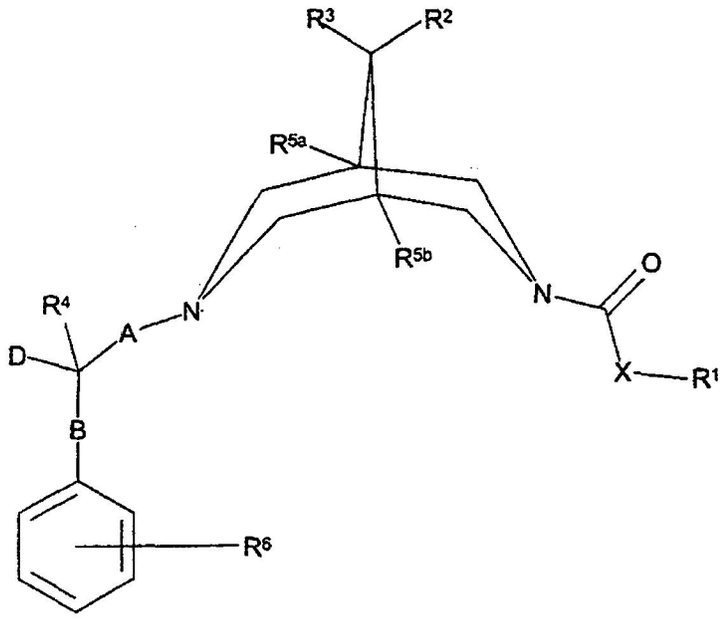
(2) NH_3 (or a protected derivative thereof),

in all cases in the presence of a formaldehyde.

PRJ99-06-16

ABSTRACT

There is provided compounds of formula I,



I

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, 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.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00044224 00000000 Folios: 195
Fecha (AMD): 2000-03-14 15:42:55
Tramite : 222 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2203 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES
Comercio
IDENCIA

196
190

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	(68)	[✓]
• 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

193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

91

2000-06-15
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-44224
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

192

formade.344

Folio 1/6

2000-07-26
372

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1187
EXPEDIENTE 00 044.224
IPC A 61 K 31/16 // 31/015

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 26 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

193

Folio 199

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1187
EXPEDIENTE	00 044.224
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 VIII, XVII, XVIII ó XXVIII 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

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

206.
194
2000-08-24
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-44224

AUTO 2119

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 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia