

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-90380

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO AMINOACIDOS BICICLICOS o
TRICICLICOS CONDENSADOS.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGL. 31/195

71 SOLICITANTE WARNER LAMBER COMPANY LLC.

DOMICILIO 201 Tebor, Morris Plains, New Jersey
07930, Estados Unidos de América.

74 APODERADO CARLOS R. CLARTE.

22 BOGOTÁ, D C 10 OCTUBRE, 2003.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 090380 00

Radicación : 03090380 00000000 Folios: 116
Fecha (IMP): 2003-10-10 10:39:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olartenisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (E8)
(72)

Nombre: DAVID CLIVE BLAKEMORE, JUSTIN STEPHEN BRYANS, SOPHIE CAROLINE WILLIAMS.

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA.

⑤ PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/01146

Fecha Abril 3, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/085839

Fecha Octubre 31, 2002

⑥ Título (54)

AMINOACIDOS BICICLICOS O TRICICLICOS CONDENSADOS.

⑦

Clasificación Internacional (51)

CPC 22A128 ; A61K 311A5

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Abril 19, 2001

Octubre 26, 2001

(31) Número de Solicitud

0109635.3

0125807.8

⑨

Comprobante de pago No. 72.439

Fecha 10-08-03

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

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

13
3

SUPERINTENDENCIA I COMERCIO
Radicacion : 03090300 00000000 Folios: 116
Fecha (HUB): 2003-10-10 10:59:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 72,439
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13988274	06/10/2003	4,950,000.00

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

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

111 PCT/IB02/01146
4 PCS

PATENT COOPERATION TREATY

PCT 4

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT	
To:	DEPARTMENT
17 APR 2003	
STUART, Peter, Graham Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	

Date of mailing (day/month/year) 04 April 2003 (04.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PCS21001/PPGS	
International application No. PCT/IB02/01146	International filing date (day/month/year) 03 April 2002 (03.04.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 44 1304 646 288	
	Facsimile No. 44 1304 652 311	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY LLC	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 44 1304 646 288	
	Facsimile No. 44 1304 652 311	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Maya BAICHI Telephone No. (41-22) 338 9802
--	---

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., una compañía de responsabilidad limitada establecida y en operación según las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es: 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en

AMINOACIDOS BICICLICOS O TRICICLICOS CONDENSADOS (Fused Bicyclic or tricyclic Amino Acids) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., de acuerdo con esta cesión. En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Lugar, fecha y Nombre:

Cambridge, 3 de abril de 2003 - Sophie Caroline Williams

Sello notarial: Legalización, certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham In Surrey, el 7 de agosto de 2003. Firma y sello de Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall and Freeman.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 7 de agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G225328


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad

10. Firma legible de R. Bawden - Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

PC21001A

CESIÓN A WARNER- LAMBERT COMPANY LLC

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., una compañía de responsabilidad limitada establecida y en operación según las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América , cuya dirección postal completa es: 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en

AMINOACIDOS BICICLICOS O TRICICLICOS CONDENSADOS (Fused Bicyclic or tricyclic Amino Acids) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., de acuerdo con esta cesión. En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Lugar, fecha y Nombre:

Cambridge, 3 de abril de 2003 - David Clive Blakemore

Cambridge, 3 de abril de 2003 - Justin Stephen Bryans

Sello notarial de Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall and Freeman.

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 agosto-03.

Marlen Neira C.

Marlen Neira

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 196

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLCa limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in FUSED BICYCLIC OR TRICYCLIC AMINO ACIDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Sandwich, Kent, England

2003 - David Clive BLAKEMORE

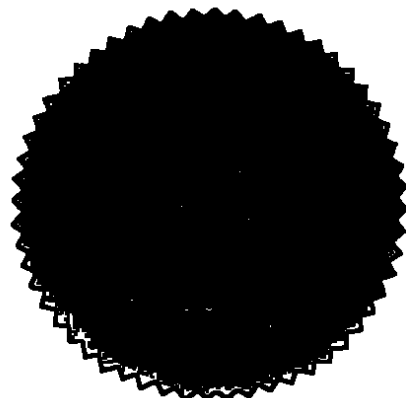
Sandwich, Kent, England

2003 - Justin Stephen BRYANS

Cambridge 3rd April 2003
Place, date and signature

Sophie Caroline Williams
2003 - Sophie Caroline WILLIAMS

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 7th Day Of August 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE**(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. **Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by K Greenwood**
a été signé par
3. **Acting in the capacity of Notary Public**
agissant en qualité de
4. **Bears the seal/stamp of The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. **at London/à Londres**

6. the/le 07 August 2003

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. **Number/sous No G225328**

9. **Stamp:**
timbre:

10. **Signature: R. Bawden**


For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
 it should be presented to the consular section of the mission representing that country.**

1/8
9

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLCa limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in FUSED BICYCLIC OR TRICYCLIC AMINO ACIDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Sandwich, Kent, England 3 Apru 2003 - David Clive BLAKEMORE

Sandwich, Kent, England 3 Apru 2003 - Justin Stephen BRYANS

Place, date and signature 2003 - Sophie Caroline WILLIAMS

~~1/2~~
10

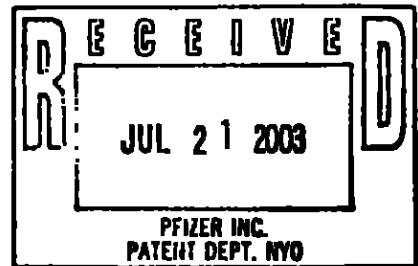
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1993
Marlen Neira

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

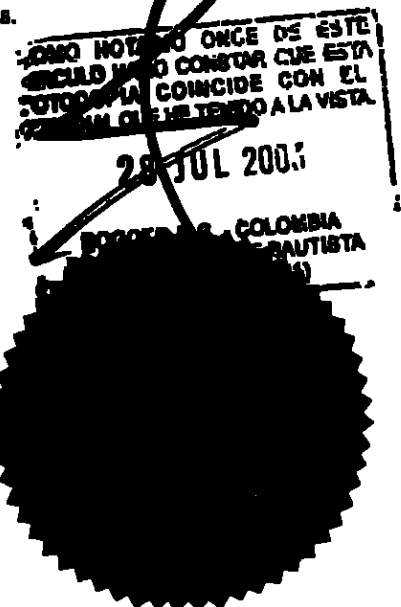
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th* Day Of *July*

Kenneth H. Greenwood
KENNETH H. GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

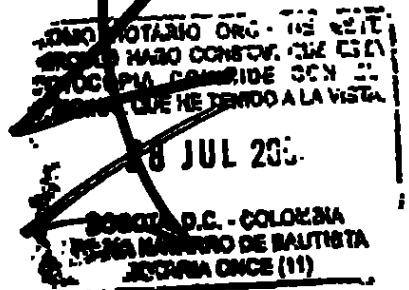
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



13.

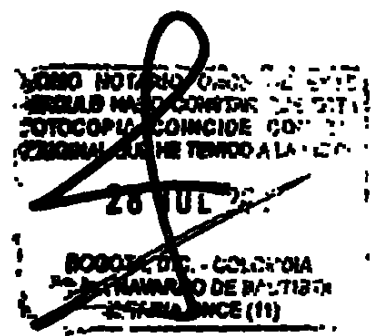
APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- This public document / Le présent acte public
- 2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
- 3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
- 5. at London/à Londres
- 6. the/le 17 July 2003
- 7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
- 8. Number/sou No **G210433**
- 9. Stamp:
timbre:
- 10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/085839 A1

(51) International Patent Classification: C07C 229/28, A61K 31/195, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/IB02/01146

(22) International Filing Date: 3 April 2002 (03.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0109635.3 19 April 2001 (19.04.2001) GB
0125807.8 26 October 2001 (26.10.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BLAKEMORE,
David, Clive [GB/GB]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ
(GB). BRYANS, Justin, Stephen [GB/GB]; Pfizer Global
Research & Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ (GB). WILLIAMS, Sophie, Caroline
[GB/GB]; Pfizer Limited, UK Patent Department, Rama-
gate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(54) Agents: STUART, Peter, Graham et al.; Pfizer Limited,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(51) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:
with International search report

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

(54) Title: FUSED BICYCLIC OR TRICYCLIC AMINO ACIDS

(57) Abstract: The compounds of the instant invention are bicyclic or tricyclic amino acids useful in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, arthritis, neuropathological disorders, sleep disorders, visceral pain disorders, and gastrointestinal disorders. Processes for the preparation of the final products and intermediates useful in the process are included. Pharmaceutical compositions containing one or more of the compounds are also included.

WO 02/085839 A1

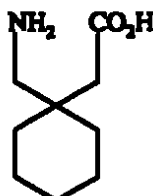
1/1/1
15FUSED BICYCLIC OR TRICYCLIC AMINO ACIDSFIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to novel cyclic amino derivatives useful as pharmaceutical agents, to processes for their production, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use for the treatment of the conditions set out below. It also relates to bicyclic and tricyclic ketones useful as intermediates in the production of the aforesaid compounds.

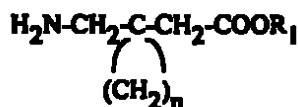
10

BACKGROUND TO THE INVENTION

Gabapentin (Neurontin®) is an anti-convulsant agent that is useful in the treatment of epilepsy and that has recently been shown to be a potential treatment for neurogenic pain. It is 1-(aminomethyl)-cyclohexylacetic acid of structural formula:



Gabapentin is one of a series of compounds of formula



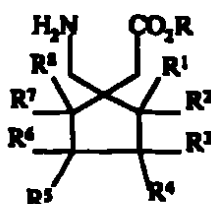
20

in which R₁ is hydrogen or a lower alkyl radical and n is 4, 5, or 6. These compounds are described US-A-4024175 and its divisional US-A-4087544. Their disclosed uses are: protection against thiosemicarbazide-induced cramp; protection against cardiazole cramp; the cerebral diseases, epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, and cranial traumas; and improvement in cerebral functions.

25

The compounds are useful in geriatric patients. The disclosures of the above two patents are hereby incorporated by reference.

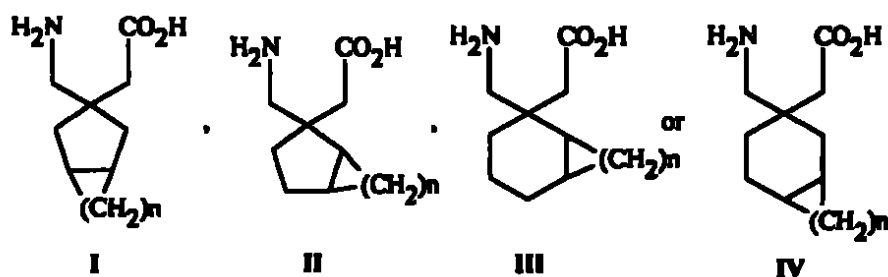
WO 99/21824, whose disclosure is also incorporated by reference,
 5 discloses further cyclic amino acids that are useful in the treatment of epilepsy, faintness attacks, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS) and inflammation, especially arthritis. The compounds disclosed include those of the formula:



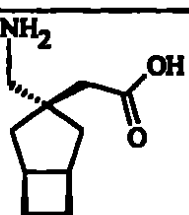
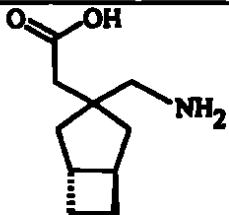
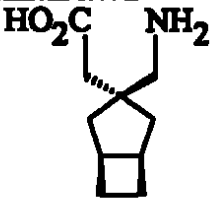
10

and salts thereof, in which: R is hydrogen or a lower alkyl; and R^1 to R^8 are each independently selected from hydrogen, straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, hydroxy, hydroxymethyl, amino, aminomethyl, trifluoromethyl, $-CO_2H$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2H$,
 15 $-CH_2CO_2R^{15}$, $-OR^{15}$ wherein R^{15} is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, phenyl, or benzyl, R^1 to R^8 not being simultaneously hydrogen.

International Patent Application Publication No. WO0128978,
 corresponding to US Patent Application No. US 60/160725, describes a series of
 20 novel bicyclic amino acids, their pharmaceutically acceptable salts, and their prodrugs of formula:



wherein n is an integer of from 1 to 4, where there are stereocentres, each center may be independently R or S, preferred compounds being those of Formulae I-IV above in which n is an integer of from 2 to 4. The compounds are disclosed as being useful in treating a variety of disorders including epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, and sleep disorders. Certain of the compounds disclosed in that patent have high activity as measured in a radioligand binding assay using [³H]gabapentin and the $\alpha_2\delta$ subunit derived from porcine brain tissue (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., *J. Biol. Chem.*, 1996;271:5879-5776). Results for some of the compounds are set out in the following table:

TABLE 1		
Compound	Structure	$\alpha_2\delta$ binding affinity (μ M)
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid		0.038
(+/-)-(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid		2.86
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid		0.332

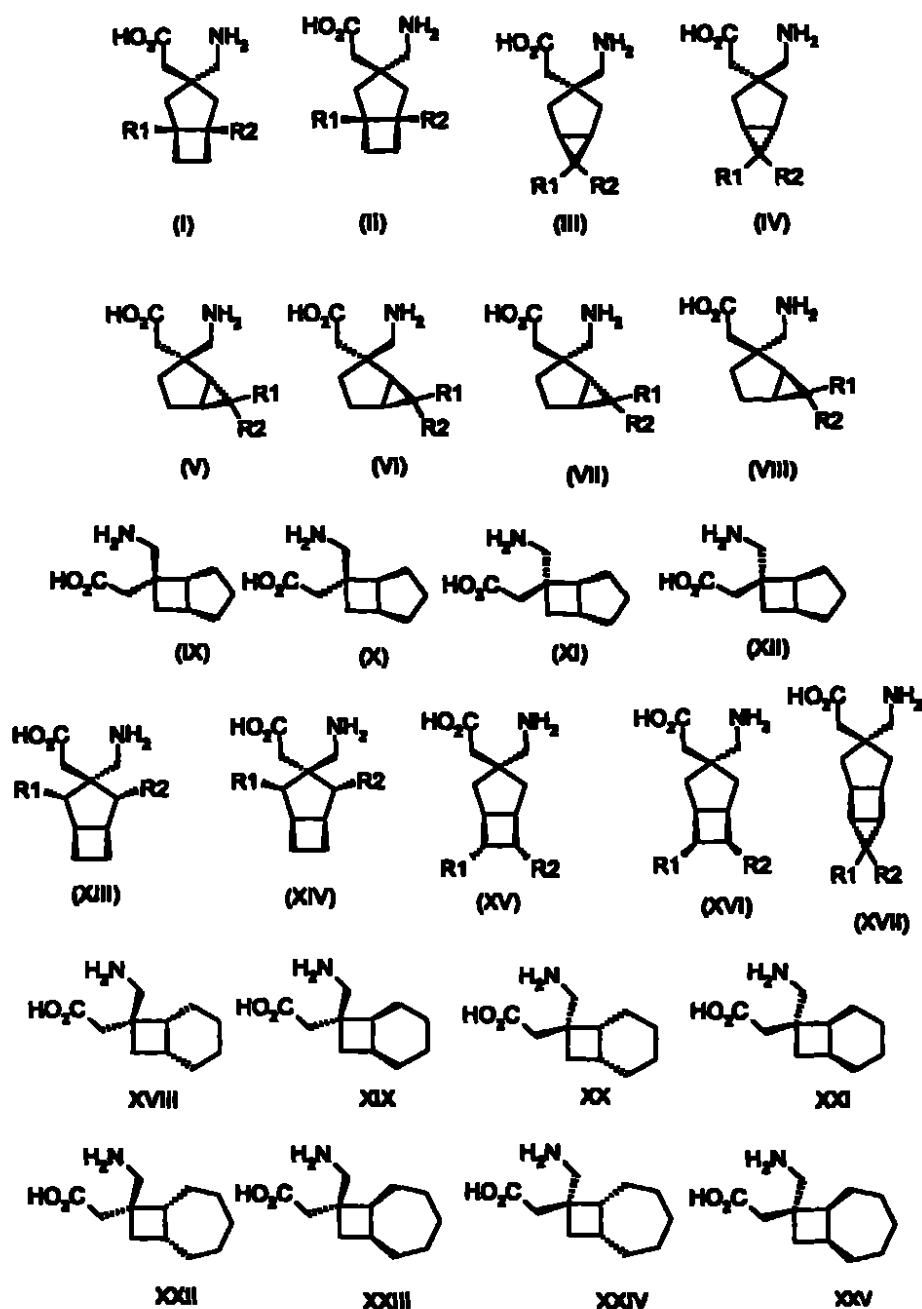
Patent application number EP 01400214.1 discloses the use of compounds of formula I to IV above for preventing and treatment of visceral pain, and gastrointestinal disorders.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

Certain analogues of the above compounds which derived e.g. from 1-(aminomethyl)-cyclopentaneacetic acid by fusion of a 3- or 4-membered ring to the cyclopentane ring and which are substituted with one or more substituents exhibit similar high activity. Also, amino acids based on bicyclo[3.2.0]heptane, bicyclo[4.2.0]octane and bicyclo[5.2.0]nonane in which the amino and carboxyl moieties are attached to one of the atoms of the four-membered ring exhibit high activity.

15 The present invention provides bicyclic amino acid analogues and their derivatives, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts and solvates useful in the treatment of a variety of disorders including epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, sleep disorders, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and
20 neuropathological disorders. The compounds provided may also be useful in the treatment of visceral pain, functional bowel disorders such as gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome and functional abdominal pain syndrome, and inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease, ileitis, and ulcerative colitis, and other types of visceral pain associated with dysmenorrhea,
25 pelvic pain, cystitis and pancreatitis. They may also be used for the treatment of premenstrual syndrome. They are compounds of any of the general formulae below:

11/16
17

wherein R^1 and R^2 are each independently selected from H, straight or branched alkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of from 3-6 carbon atoms, phenyl and benzyl, subject to the proviso that, except in the case of a tricyclooctane compound of formula (XVII), R^1 and R^2 are not simultaneously hydrogen.

Suitable compounds (including salts, solvates and pro-drugs thereof) are:

((1R,5S)-3-Aminomethyl-1,5-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic

acid;

- ((1S,5R)-3-Aminomethyl-1,5-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;**
- ((1R,5S)-3-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid;**
- 5 **((1S,5R)-3-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid;**
- ((1S,2S,5R)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;**
- ((1R,2S,5S)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;**
- 10 **((1S,2R,5R)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;**
- ((1R,2R,5S)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;**
- 15 **((1R,5R,6S)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;**
((1S,5S,6S)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
((1R,5R,6R)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
((1S,5S,6R)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
cis-((1S,2R,4S,5R)-3-Aminomethyl-2,4-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;
- 20 **trans-((1S,2R,4S,5R)-3-Aminomethyl-2,4-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;**
- ((1S,5R,6S,7R)-3-Aminomethyl-6,7-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;**
- 25 **((1S,5R,6R,7S)-3-Aminomethyl-6,7-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;**
- ((1R,2S,5S)-7-Aminomethyl-3,3-dimethyl-tricyclo[3.3.0.0]oct-7-yl)-acetic acid;**
- ((1R,6R,7S)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;**
- 30 **((1S,6S,7S)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;**
((1R,6R,7R)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;

- 5 ((1S,6S,7R)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;
((1R,7R,8S)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;
((1S,7S,8S)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;
((1R,7R,8R)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid; and
((1S,7S,8R)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid.

- Preferred compounds (including salts, solvates and pro-drugs thereof) are:
10 [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;
[(1S,5S,6R)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;
[(1RS,5RS,6RS)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;
[(1RS,6RS,7SR)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid; and
[(1RS,6RS,7RS)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid.

- 15 A particularly preferred compound (including salts, solvates and pro-drugs thereof) is [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid.

- 20 The present compounds can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, which may contain isotopic substitutions (e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO), are equivalent to unsolvated forms and are encompassed within the scope of the present invention.

- 25 Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R(D) or S(L) configuration. The present invention includes all enantiomeric and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof. Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the invention or a suitable salt or derivative thereof. An individual
30 enantiomer of a compound of the invention may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of

the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

5

The present invention also includes all suitable isotopic variations of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof. An isotopic variation of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine and chlorine such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F and ^{36}Cl , respectively. Certain isotopic variations of the compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, for example, those in which a radioactive isotope such as ^3H or ^{14}C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of the compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof of this invention can generally be prepared by conventional procedures such as by the illustrative methods or by the preparations described in the Examples and Preparations hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

Since amino acids are amphoteric, pharmacologically compatible salts can be salts of appropriate non-toxic inorganic or organic acids or bases. Suitable acid addition salts are the hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide,

118
19

hydroiodide/iodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, fumarate, aspartate, besylate, bicarbonate/carbonate, camsylate, D and L-lactate, D and L-tartrate, edisylate, mesylate, malonate, orotate, gluceptate, methylsulphate, stearate, glucuronate, 2-napsylate, tosylate, hibenazate, nicotinate, isethionate, malate, maleate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, esylate, and pamoate salts. Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc, choline, diolamine, olamine, arginine, glycine, tromethamine, benzathine, lysine, meglumine and diethylamine salts. Salts with quaternary ammonium ions can also be prepared with, for example, the tetramethyl-ammonium ion. The compounds of the invention may also be formed as a zwitterion.

A suitable salt of compounds of the present invention is the hydrochloride salt. For a review on suitable salts see Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

Also included within the present scope of the compounds of the invention are polymorphs thereof.

Prodrugs of the above compounds are included in the scope of the instant invention. The effectiveness of an orally administered drug is dependent upon the drug's efficient transport across the mucosal epithelium and its stability in entero-hepatic circulation. Drugs that are effective after parenteral administration but less effective orally, or whose plasma half-life is considered too short, may be chemically modified into a prodrug form. A prodrug is a drug which has been chemically modified and may be biologically inactive at its site of action, but which may be degraded or modified by one or more enzymatic or other in vivo processes to the parent bioactive form. This chemically modified drug, or prodrug, should have a different pharmacokinetic profile to the parent, enabling easier absorption across the mucosal epithelium, better salt formulation and/or solubility,

improved systemic stability (for an increase in plasma half-life, for example).

These chemical modifications may be

- (1) Ester or amide derivatives which may be cleaved by, for example, esterases or lipases. For ester derivatives, the ester is derived from the carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means. For amide derivatives, the amide may be derived from the carboxylic acid moiety or the amine moiety of the drug molecule by known means.
- (2) Peptides which may be recognized by specific or nonspecific proteinases. A peptide may be coupled to the drug molecule via amide bond formation with the amine or carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means.
- (3) Derivatives that accumulate at a site of action through membrane selection of a prodrug form or modified prodrug form.
- (4) Any combination of 1 to 3.

It will further be appreciated by those skilled in the art that certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier) 1985, may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present in compounds of the invention also to form a "prodrug". Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention. All protected derivatives, and prodrugs, of the compounds of the invention are included within the scope of the invention.

Research has shown that the oral absorption of certain drugs may be increased by the preparation of "soft" quaternary salts. The quaternary salt is termed a "soft" quaternary salt since, unlike normal quaternary salts, e.g., $R-N^+(CH_3)_3$, it can release the active drug on hydrolysis. "Soft" quaternary salts have useful physical properties compared with the basic drug or its salts. Water solubility may be increased compared with other salts, such as the hydrochloride, but more important there may be an increased absorption of the drug from the

1/14
20

intestine. Increased absorption is probably due to the fact that the "soft" quaternary salt has surfactant properties and is capable of forming micelles and unionized ion pairs with bile acids, etc., which are able to penetrate the intestinal epithelium more effectively. The prodrug, after absorption, is rapidly hydrolyzed with release of the active parent drug.

Aminoacyl-glycolic and -lactic esters are known as prodrugs of amino acids (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). The carbonyl group of the amino acids can be esterified by known means. Prodrugs and soft drugs are known in the art (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368). The last two citations are hereby incorporated by reference.

The invention also relates to therapeutic use of the present compounds as agents for treating or relieving the symptoms of neurodegenerative disorders. Such neurodegenerative disorders include, for example, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. The present invention also covers treating neurodegenerative disorders termed acute brain injury. These include but are not limited to: stroke, head trauma, and asphyxia. Stroke refers to a cerebral vascular disease and may also be referred to as a cerebral vascular accident (CVA) and includes acute thromboembolic stroke. Stroke includes both focal and global ischemia. Also, included are transient cerebral ischemic attacks and other cerebral vascular problems accompanied by cerebral ischemia. These vascular disorders may occur in a patient undergoing carotid endarterectomy specifically or other cerebrovascular or vascular surgical procedures in general, or diagnostic vascular procedures including cerebral angiography and the like. Other incidents are head trauma, spinal cord trauma, or injury from general anoxia, hypoxia, hypoglycemia, hypotension as well as similar injuries seen during procedures from embole, hyperfusion, and hypoxia. The instant invention would be useful in a range of incidents, for example, during cardiac bypass surgery, in incidents of intracranial hemorrhage, in perinatal asphyxia, in cardiac arrest, and status epilepticus.

A skilled physician will be able to determine the appropriate situation in which subjects are susceptible to or at risk of, for example, stroke as well as suffering from stroke for administration by methods of the present invention.

5

The compounds of the invention are also useful for the treatment of acute and chronic pain. Acute pain is usually short-lived and is associated with hyperactivity of the sympathetic nervous system. Examples are postoperative pain, such as following a dental extraction, migraine, headache, trigeminal neuralgia and allodynia. Chronic pain is usually defined as pain persisting from 3 to 6 months and includes somatogenic pains and psychogenic pains. Examples of chronic pain include pain associated with musculo-skeletal disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism and peri-articular disorders, and pain associated with cancer, peripheral neuropathy and post-herpetic neuralgia. Other pain is nociceptive. Still other pain is caused by injury or infection of peripheral sensory nerves. It includes, but is not limited to pain from peripheral nerve trauma, herpes virus infection, diabetes mellitus, causalgia, plexus avulsion, neuroma, limb amputation, and vasculitis. Neuropathic pain is also caused by nerve damage from chronic alcoholism, human immunodeficiency virus infection, hypothyroidism, uremia, or vitamin deficiencies. Neuropathic pain includes, but is not limited to, pain caused by nerve injury such as, for example, diabetic pain. Psychogenic pain is that which occurs without an organic origin such as low back pain, atypical facial pain, and chronic headache. Other types of pain are: inflammatory pain, osteoarthritic pain, trigeminal neuralgia, cancer pain, diabetic neuropathy, restless leg syndrome, acute herpetic and postherpetic neuralgia, causalgia, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, gout, phantom limb, burn, and other forms of neuralgia, neuropathic and idiopathic pain syndrome.

30

1/16
21

The compounds of the invention are also expected to be useful in the treatment of depression. Depression can be the result of organic disease, secondary to stress associated with personal loss, or idiopathic in origin. There is a strong tendency for familial occurrence of some forms of depression suggesting a mechanistic cause for at least some forms of depression. The diagnosis of depression is made primarily by quantification of alterations in patients' mood. These evaluations of mood are generally performed by a physician or quantified by a neuropsychologist using validated rating scales, such as the Hamilton Depression Rating Scale or the Brief Psychiatric Rating Scale. Numerous other scales have been developed to quantify and measure the degree of mood alterations in patients with depression, such as insomnia, difficulty with concentration, lack of energy, feelings of worthlessness, and guilt. The standards for diagnosis of depression as well as all psychiatric diagnoses are collected in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) referred to as the DSM-IV-R manual published by the American Psychiatric Association, 1994.

The compounds of the invention are also expected to be useful in the treatment of visceral pain, and gastrointestinal disorders. The viscera encompasses the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders include the functional bowel disorders (FBD) and the inflammatory bowel diseases (IBD). These GI disorders include a wide range of disease states that are currently only moderately controlled, including – for FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, the irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and – for IBD, Crohn's disease, ileitis, and ulcerative colitis, and all regularly produce visceral pain. It has been shown recently in these pathologies, in particular the irritable bowel syndrome and dyspepsia, that the visceral pain threshold is decreased,

indicating a visceral hypersensitivity. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis.

Few drugs are known to act selectively upon GI disorder-associated hypersensitivity (Farthing M.J. (1998) Drugs 56:11-21). Available treatments of pain fall into two main categories: (1) nonsteroidal anti-inflammatory drugs, used to treat mild pain, but whose therapeutic use is limited by GI adverse effects (gastric erosion, peptic ulcer formation, inflammation of the duodenum and colon); (2) morphine and related opioids, used to treat moderate to severe pain but whose therapeutic use is limited by undesirable side effects including constipation, respiratory depression, tolerance, and abuse potential.

The compounds of the instant invention are also expected to be useful in the treatment of anxiety and of panic as demonstrated by means of standard pharmacological procedures.

Thus, according to a further aspect of the present invention, there is provided the use of a compound selected from formula (I)-(XXV) as a medicament.

20

As a yet further aspect, there is provided the use of a compound selected from formula (I)-(XXV) in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease selected from epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, irritable bowel syndrome, sleep disorders, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neuropathological disorders, visceral pain, functional bowel disorders, inflammatory bowel diseases, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis.

As a alternative aspect, there is provided a method for treating a disease selected from epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, irritable bowel

30

22 ~~1/21~~

syndrome, sleep disorders, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neuropathological disorders, visceral pain, functional bowel disorders, inflammatory bowel diseases, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis comprising administering a therapeutically effective amount of a compound
5 selected from formula (I)-(XXV) to a mammal in need of said treatment.

The biological activity of the compounds of the invention may be measured in a radioligand binding assay using [³H]gabapentin and the $\alpha_2\delta$ subunit derived from porcine brain tissue (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake
10 V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., ADVANCEADVANCE *J. Biol. Chem.*, 1996;271:5879-5776). Results may be expressed in terms of μ M or nM $\alpha_2\delta$ binding affinity.

The compounds of the instant invention may be administered in
15 combination, either separately, simultaneously or sequentially, with one or more other pharmacologically active agents. Suitable agents, particularly for the treatment of pain, include:

- (i) opioid analgesics, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone,
20 levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmeferene, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine and pentazocine;
- (ii) nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), e.g. aspirin, diclofenac,
25 diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, and their pharmaceutically acceptable salts;
- (iii) barbiturate sedatives, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital,
30 mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital,

- secobarbital, talbutal, theamylal, thiopental and their pharmaceutically acceptable salts;
- 5 (iv) benzodiazepines having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam and their pharmaceutically acceptable salts,
- (v) H₁ antagonists having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine, chlorcyclizine and their pharmaceutically acceptable salts;
- 10 (vi) miscellaneous sedatives such as glutethimide, meprobamate, methaqualone, dichloralphenazone and their pharmaceutically acceptable salts;
- (vii) skeletal muscle relaxants, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol, orphenadine and their pharmaceutically acceptable salts,
- 15 (viii) NMDA receptor antagonists, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) and its metabolite dextrorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrroloquinoline quinone and cis-4-(phosphonomethyl)-2- piperidinecarboxylic acid and their pharmaceutically acceptable salts;
- 20 (ix) alpha-adrenergic active compounds, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine and 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;
- (x) tricyclic antidepressants, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline and nortriptyline;
- 25 (xi) anticonvulsants, e.g. carbamazepine, gabapentin, pregabalin and valproate;
- (xii) serotonin reuptake inhibitors, e.g. fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline;
- (xiii) mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. milnacipran, venlafaxine and duloxetine;
- 30 (xiv) noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. reboxetine;

- (xv) Tachykinin (NK) antagonists, particularly Nk-3, NK-2 and NK-1 e.g. antagonists, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthridine-6-13-dione (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), lanepitant, dapitant and 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenyl-piperidine (2S,3S)
- 5
- (xvi) Muscarinic antagonists, e.g. oxybutin, tolterodine, propiverine, trospium chloride and darifenacin;
- 10
- (xvii) PDEV inhibitors such as sildenafil, vardenafil and Cialis (Trade Mark);
- (xviii) COX-2 inhibitors, e.g. celecoxib, rofecoxib and valdecoxib;
- (xix) Non-selective COX inhibitors (preferably with GI protection), e.g. nitroflurbiprofen (HCT-1026);
- 15
- (xx) coal-tar analgesics, in particular, paracetamol;
- (xxi) neuroleptics, such as droperidol;
- (xxii) Vanilloid receptor agonists, e.g. resiniferatoxin;
- (xxiii) Beta-adrenergic compounds such as propranolol;
- (xxiv) Local anaesthetics, such as mexiletine;
- 20
- (xxv) Corticosteroids, such as dexamethasone
- (xxvi) serotonin receptor agonists and antagonists;
- (xxvii) cholinergic (nicotinic) analgesics; and
- (xxviii) miscellaneous agents such as Tramadol®;
- 25
- Combinations of the compounds of the present invention and other therapeutic agents may be administered separately, sequentially or simultaneously. Thus, the present invention extends to a kit comprising a compound of formula (I)-(XXV), one or more other therapeutic agents, such as those listed above, and a suitable container.

The compounds of the invention can be administered alone but will generally be administered in an admixture with suitable pharmaceutical excipient(s), diluent(s) or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. If appropriate auxiliaries can be added. Auxiliaries are preservatives, anti-oxidants, flavours or colourants. The compound of the invention may be of immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release type.

The compounds of invention can be administered, for example but not limited to the following route: orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, multi- and nano-particulates, gels, films (incl. muco-adhesive), powder, ovules, elixirs, lozenges (incl. liquid-filled), chews, solutions, suspensions and sprays. The compounds of the invention may also be administered as osmotic dosage form, or in the form of a high energy dispersion or as coated particles or fast-dissolving, fast-disintegrating dosage form as described in Ashley Publications, 2001 by Liang and Chen. The compounds of the invention may be administered as crystalline or amorphous products, freeze dried or spray dried. Suitable formulations of the compounds of the invention may be in hydrophilic or hydrophobic matrix, ion-exchange resin complex, coated or uncoated form and other types as described in US 6,106,864 as desired. Such pharmaceutical compositions, for example, tablets, may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), mannitol, disintegrants such as sodium starch glycolate, crosscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), triglycerides, hydroxypropylcellulose (HPC), bentonite sucrose, sorbitol, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents may be added to solid compositions such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate, PEG and talc or wetting agents, such as sodium lauryl sulphate. Additionally, polymers such as carbohydrates, phospholipids and proteins may be included.

1/22
24

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol or xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used, i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The solid dosage form, such as tablets are manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet, dry or melt granulation, melt congealing and extrusion process. The tablet cores which may be mono or multi-layer may be coated with appropriate overcoats known in the art.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in capsules such as gelatin, starch or HPMC capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. Liquid compositions may be employed as fillers in soft or hard capsules such as gelatin capsule. For aqueous and oily suspensions, solutions, syrups and/or elixirs, the compounds of the invention may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, methylcellulose, alginic acid or sodium alginate, glycerin, oils, hydrocolloid agents and combinations thereof. Moreover, formulations containing these compounds and excipients may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicles before use.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

The compounds of the present invention can also be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally, intraarterially, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intraspinally or subcutaneously, or they may be administered by infusion, needle-free injectors or implant injection techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution, suspension or emulsion (or system so that can include micelles) which may contain other substances known in the art, for example, enough salts or carbohydrates such as glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. For some forms of parenteral administration they may be used in the form of a sterile non-aqueous system such as fixed oils, including mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions for example lyophilisation is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle (e.g. sterile, pyrogen-free water) before use.

Also, the compounds of the present invention can be administered intranasally or by inhalation. They are conveniently delivered in the form of a dry

1/24
25

powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist) or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide, a further perfluorinated hydrocarbon such as Perflubron (trade mark) or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable agent for dispersing, solubilising or extending release and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as l-leucine, mannitol or magnesium stearate.

Prior to use in a dry powder formulation or suspension formulation for inhalation the compound of the invention will be micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically considered as less than 5 microns). Micronisation could be achieved by a range of methods, for example spiral jet milling, fluid bed jet milling, use of supercritical fluid crystallisation or by spray drying.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 10mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary

from 1 to 100 μ l. A typical formulation may comprise a compound of the invention, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents may be used in place of propylene glycol, for example glycerol or polyethylene glycol.

5

Alternatively, the compounds of the invention may be administered topically to the skin, mucosa, dermally or transdermally, for example, in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment, dusting powder, dressing, foam, film, skin patch, wafers, implant, sponges, fibres, bandage, microemulsions and combinations thereof. For such applications, the compounds of the invention can be suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax, fixed oils, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid, water, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol, alcohols such as ethanol. Alternatively, penetration enhancers may be used. The following may also be used polymers, carbohydrates, proteins, phospholipids in the form of nanoparticles (such as niosomes or liposomes) or suspended or dissolved. In addition, they may be delivered using iontophoresis, electroporation, phonophoresis and sonophoresis.

Alternatively, the compounds of the invention can be administered rectally, for example in the form of a suppository or pessary. They may also be administered by vaginal route. For example, these compositions may be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritant excipients, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquefy and/or dissolve in the cavity to release the drug.

The compounds of the invention may also be administered by the ocular route. For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised

30

11/25
26

suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline. A polymer may be added such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer (e.g. hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methyl cellulose), or
5 a heteropolysaccharide polymer (e.g. gelan gum). Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum or mineral oil, incorporated into biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) or non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, drops, lenses or delivered via particulate or vesicular systems such as niosomes or liposomes. Formulations may be optionally
10 combined with a preservative, such as benzalkonium chloride. In addition, they may be delivered using iontophoresis. They may also be administered in the ear, using for example but not limited to the drops.

The compounds of the invention may also be used in combination with a
15 cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct
20 complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

25 The term 'administered' includes delivery by viral or non-viral techniques. Viral delivery mechanisms include but are not limited to adenoviral vectors, adeno-associated viral (AAV) vectors, herpes viral vectors, retroviral vectors, lentiviral vectors, and baculoviral vectors. Non-viral delivery mechanisms include lipid mediated transfection, liposomes, immunoliposomes, lipofectin, cationic
30 facial amphiphiles (CFAs) and combinations thereof. The routes for such delivery

mechanisms include but are not limited to mucosal, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, topical or sublingual routes.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsules, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form. The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.1 mg to 1 g according to the particular application and the potency of the active component. In medical use the drug may be administered three times daily as, for example, capsules of 100 or 300 mg. In therapeutic use, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of about 0.01 mg to about 100 mg/kg daily. A daily dose range of about 0.01 mg to about 100 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

25

The pharmaceutical composition according to the present invention can, if desired, also contain one or more other compatible therapeutic agents. In particular, the composition can be combined with any one or more compounds useful in the treatment of pain, such as those listed above. Thus, the present invention presents a pharmaceutical composition comprising a compound selected

30

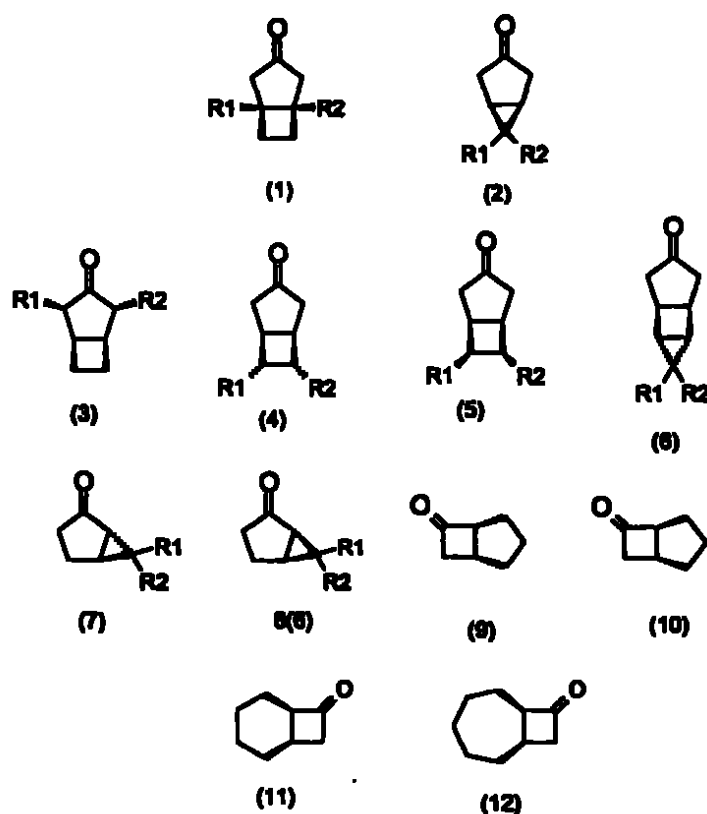
11/26
27

from formula (I)-(XXV), one or more other pharmacologically active agents and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

GENERAL METHODS

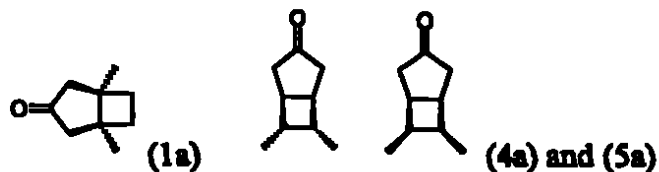
5

The above compounds can be synthesised from the ketones (1) – (12) below, in which R^1 and R^2 have the same meanings as give above:

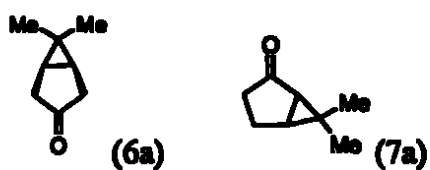


10

Intermediates of formulae (1) to (6) above are believed to be novel and constitute a further aspect of the present invention. Particularly suitable intermediate ketones according to the present invention are selected from:



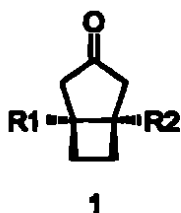
15



Various methods for synthesizing the above ketones are set out below:

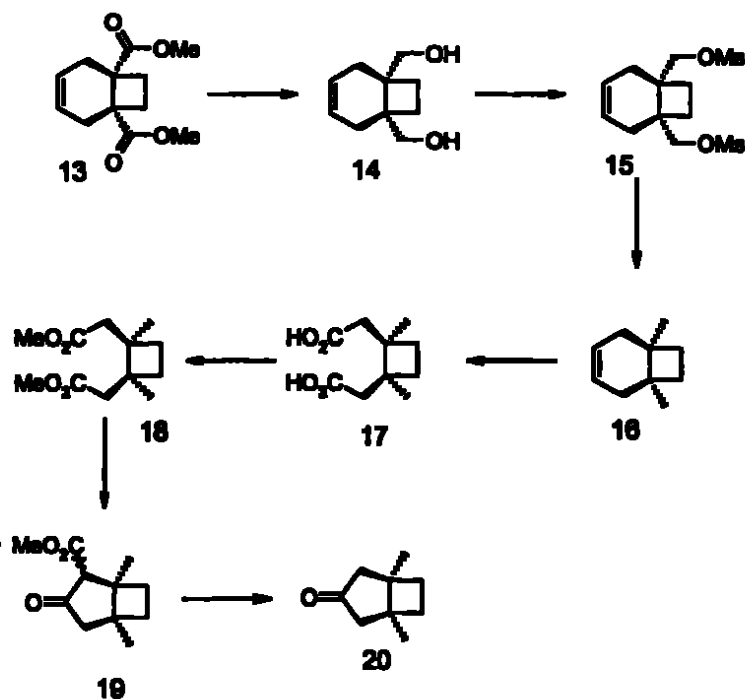
5 A. Syntheses of Ketones 1-12

(1) Synthesis of Ketones of type (1).



For Example:

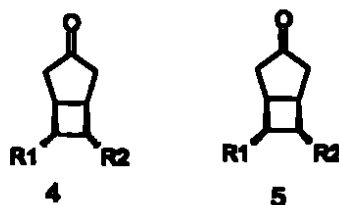
10



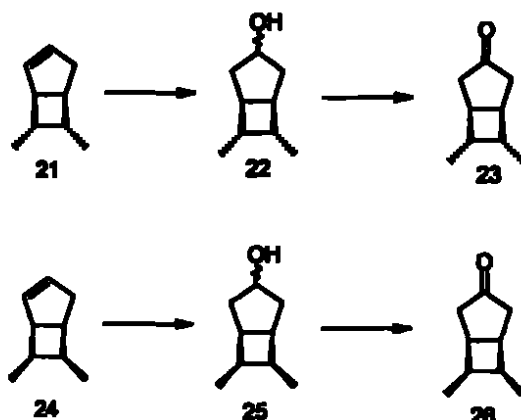
127
28

27

- (a) The known diester (13) is reduced to diol (14) e.g. by lithium aluminium hydride in an organic solvent e.g. tetrahydrofuran or diethyl ether at a temperature of 0°C to reflux.
- 5 (b) The diol (14) is added to methylsulfonyl chloride in pyridine or triethylamine in dichloromethane at -60°C to 40°C to produce a dimesylate of formula (15).
- (c) The dimesylate (15) is added to a solution of lithium aluminium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether at a temperature of from 0°C to reflux to produce an alkene of formula (16).
- 10 (d) The alkene (16) above is added
- to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate and acetonitrile to which water, sodium periodate and ruthenium (III) chloride were added, and stirred at a temperature from -40 °C to 80 °C to produce carboxylic acid of formula (17); or
 - to a mixture of potassium permanganate in water and dichloromethane in the presence of a phase transfer catalyst such as tetrabutylammonium bromide to produce (17).
- 15
- 20 (e) The carboxylic acid (17) is added to a mixture of an alcohol such as methanol and a concentrated acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid at a temperature of room temperature to reflux to produce diester of formula (18).
- 25 (f) The diester (18) above is added to a strong base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a solvent such as tetrahydrofuran at reflux temperature to give ketone (19).
- (g) The ketone (19) above is added to a mixture of dimethyl sulphoxide and water at a temperature of 100-180°C to produce ketone of formula (20).
- 30

(2) Synthesis of ketones of type (4) and (5).

For Example:



- 5 (a) The known alkene (21), see B.D. Kramer, P.D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3934, is mixed with an organoborane such as disiamylborane, thenylborane or 9-BBN in a solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran at a temperature of 0°C to room temperature. The resulting organoborane is mixed with a solution of concentrated sodium hydroxide and hydrogen peroxide to give
- 10 an alcohol of formula (22).

(b) The alcohol (22) is oxidized, e.g. with an oxidising agent such as chromium trioxide, pyridinium dichromate or pyridinium chlorochromate in a solvent such as dichloromethane or acetone to give the ketone of formula (23).

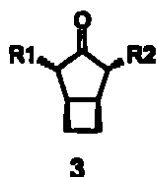
15

A similar process can be used for ketone (25) except that the starting material is the known alkene (24), see B.D. Kramer, P.D. Bartlett, *supra*.

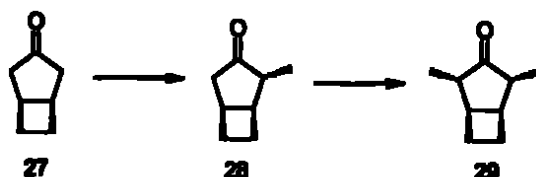
(3). Synthesis of ketones of type (3)

29

29



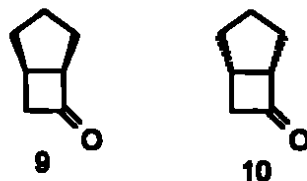
For Example:



- 5 (a) The known ketone (27) see patent application US 60/160725, is added to a strong base such as lithium diisopropylamide or lithium hexamethyldisilazide followed by a methylating agent such as methyl iodide in a solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether at a temperature of between -100°C and room temperature to give the ketone of formula (28).
- 10 (b) The ketone of formula (46) above is further methylated with a methylating agent such as methyl iodide in the presence of a strong base such as lithium diisopropylamide or lithium hexamethyldisilazide in a solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether at a temperature of between -100°C and room temperature to give the product ketone of formula (29).

15

(4). Synthesis of ketones of type (9) and (10).



- 20 These ketones are known compounds, see L.Y.Chen, L.Ghosez, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 4467; C. Houge, A.M.Frisque-Hesbain, A. Mockel, L. Ghosez, J.P.Declercq, G.Germain, M.Van Meerssche, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2920.

These ketones may also be prepared from the known unsaturated ketone of general formula (76)

30



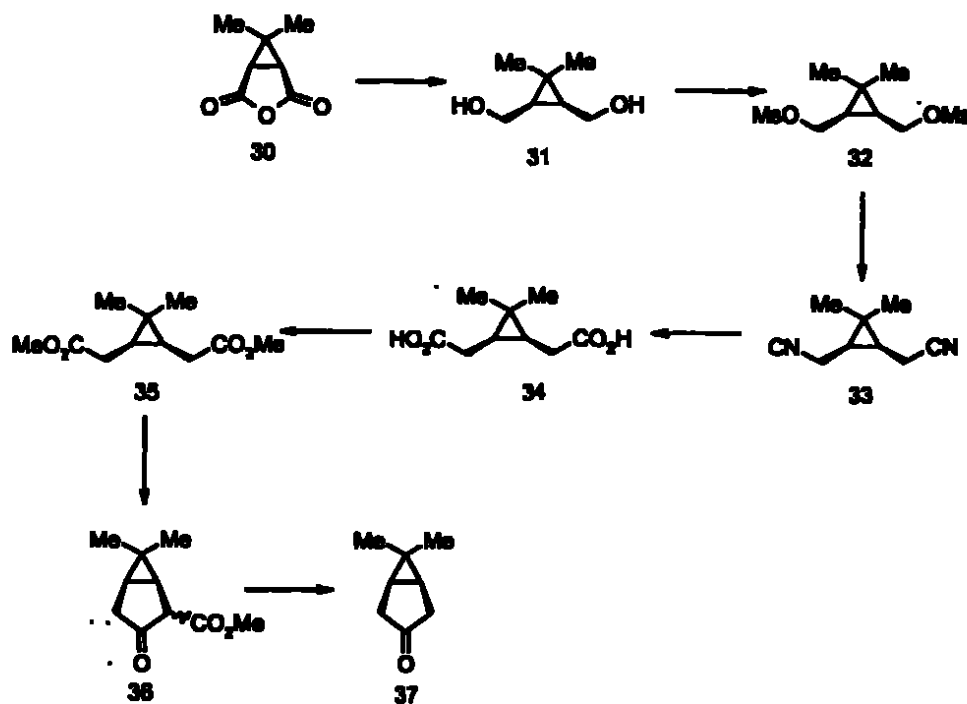
by reduction by hydrogenation with a suitable catalyst such as Pd/C in a suitable solvent such as ethyl acetate.

5

(5). Synthesis of ketones of type (2).



For Example:



10

(a) The known carbamate (30), see W. Von der Saal, R. Reinhardt, H.M. Seidenspinner, J. Stawitz, H. Quast, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, 703; Z. Cekovic, R. Matovic, *J. Serb. Chem. Soc.*, 1988, 53, 595, is reduced using

1/24
30

lithium aluminium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether at a temperature of 0°C to reflux to give diol (31).

5 (b) The diol (31) is added to methylsulphonyl chloride in pyridine or triethylamine in dichloromethane at a temperature of -60°C to 40°C to produce dimesylate of formula (32).

10 (c) The dimesylate (32) is added to sodium or potassium cyanide in a solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethylsulphoxide or dimethylformamide at a temperature of 0°C to reflux to give the dicyanide of structure (33).

(d) The dicyanide (33) is added to a concentrated solution of potassium or sodium hydroxide at a temperature of 50°C to reflux to give diacid (34).

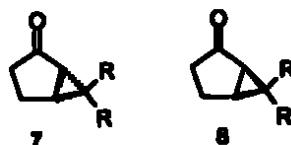
15 (e) The diacid (34) is esterified to diester (35) by addition:

- to a mixture of iodomethane in a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene or 1,4-dioxane to which a base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), triethylamine or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) is added and stirred at a temperature from -40 °C to 110 °C ; or
- 20 • to a mixture of methanol and a concentrated acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid at a temperature ranging from 0 °C to 100 °C; or
- to trimethylsilyldiazomethane and methanol in benzene or toluene at a temperature from -40 °C to 100 °C; or
- 25 • to diazomethane in a solvent such as benzene, toluene, dichloromethane at a temperature from -40 °C to 40 °C.

30 (f) The diester (35) is added to a strong base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a solvent such as tetrahydrofuran at reflux temperature to give ketone (36).

(g) The ketone (36) above is added to a mixture of dimethyl sulphoxide and water at a temperature of 100-180°C to produce ketone of formula (37).

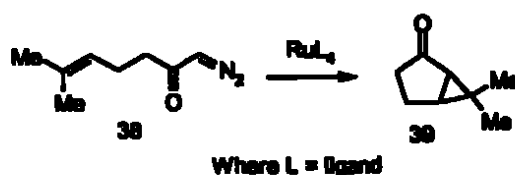
(6). Synthesis of ketones of type 7 and 8



5

Ketones of this type can be made using ruthenium complexes, see S-W. Park, J-H.Son, S-G.Kim, K.H.Ahn, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 1903.

For Example:

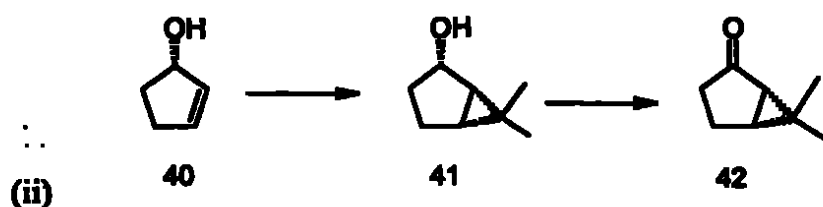


10

(i)

The known alkene (38), see H.Nishiyama, Y.Itoh, H.Matsumoto, S.B.Park, K.Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 2223, was stirred with a ruthenium catalyst such as $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{pybox-ip})(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$ in a solvent such as dichloromethane or chloroform at a temperature of 0°C to room temperature to give ketone of structure (39).

15



(ii)

(a) The known alcohol (40), see M.Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990, 63, 721; T.Sato, Y.Gotoh, Y.Wakabayashi, T.Fujisawa, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 4123, is mixed with diiodomethane and an alkylzinc such as dimethylzinc or diethylzinc or a zinc-copper couple in a solvent such as

20

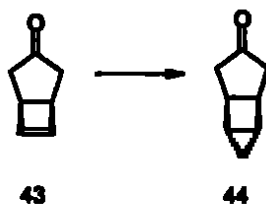
toluene or benzene at a temperature of -60°C to reflux to give an alcohol of formula (41).

- (b) The alcohol of formula (41) is added to an oxidising agent such as chromium trioxide, pyridinium dichromate or pyridinium chlorochromate in a solvent such as dichloromethane or acetone to give the ketone of formula (42).

(7). Synthesis of ketones of type (6).

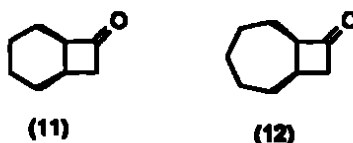


For Example:



The known ketone (43), see W.A.Wilczak, D.I.Schuster, *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 5331; D.I.Schuster, J.Eriksen, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 4254, is mixed with diiodomethane and an alkylzinc such as dimethylzinc or diethylzinc or a zinc-copper couple in a solvent such as toluene or benzene at a temperature of -60°C to reflux to give ketone of structure (44).

(8). Synthesis of ketones of type (11) and (12)



Preparation of (11) can be found in the following references:

- Ogino, Toshio. Preparation of bicyclo[4.2.0]octan-7-ones. Niigata Daigaku Kyoikugakubu Kiyo, Shizen Kagaku Hen (1973), 15 26-33.

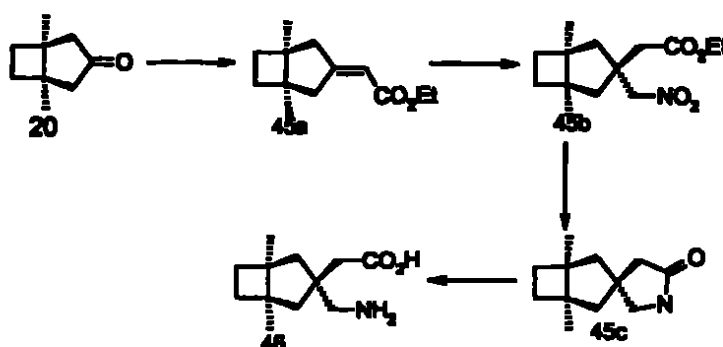
- Marko, Istvan; Ronsmans, Bruno; Hesbain-Frisque, Anne Marie; Dumas, Stephane; Ghosez, Leon; Ernst, Beat; Greuter, Hans. Intramolecular [2+2] cycloadditions of ketenes and keteniminium salts to olefins. J. Am. Chem. Soc. (1985), 107(7), 2192-4.
- Chen, Lian Yong; Ghosez, Leon. Study of chiral auxiliaries for the intramolecular [2+2] cycloaddition of a keteniminium salt to an olefinic double bond. A new asymmetric synthesis of cyclobutanones. Tetrahedron Lett. (1990), 31(31), 4467-70.

Preparation of (12) can be found in Marko *et al.*, *supra*.

B. Conversion Of Ketone Starting Materials Into Amino Acids Of The Invention

The above ketones can be transformed into amino acids using one of the following general methods A to E, as illustrated below for ketone (1) where $R^1=R^2$ =methyl.

Method A:



- (a) The ketone (20) is converted to unsaturated ester (45a) by reaction with with a trialkylphosphonoacetate such as triethylphosphonoacetate in the presence of a base. Suitable bases include sodium hydride, potassium hydride, lithium- or sodium- or potassium-hexamethyldisilazide, butyllithium or potassium *tert*-butoxide. The reaction may be carried out in a polar aprotic organic

1/21
32

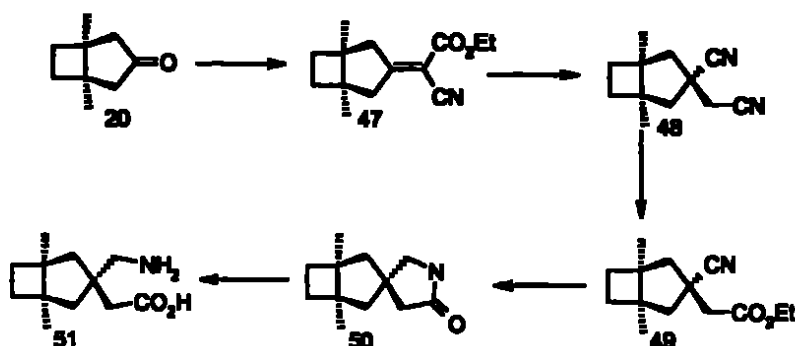
solvent such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, diethyl ether or dimethylsulfoxide at a temperature in the range from -78°C to 100°C.

5 (b) Nitromethane is added to the unsaturated ester (45a) by a Michael addition reaction in the presence of a base and in a polar aprotic organic solvent at a temperature of -20°C to 100°C to give the nitroester (45b). Suitable bases include tetrabutylammonium fluoride, tetramethylguanidine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene, a sodium or potassium alkoxide such as potassium *tert*-butoxide, potassium carbonate, sodium hydride or potassium fluoride. Suitable organic solvents include 10 tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethylformamide, dimethylsulphoxide, benzene, toluene, dichloromethane, chloroform or tetrachloromethane.

15 (c) Reduction of the nitro ester (45b) and ring closure by reaction of the resulting amino group with the ester group gives the cyclic lactam (45c). Hydrogenation may be in the presence of a catalyst such as Raney nickel, palladium on charcoal or rhodium catalyst or other nickel or palladium containing catalyst in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate, acetic acid, 1,4-dioxane, chloroform or diethyl ether at a temperature in the range from 20°C to 80°C. 20

(d) Hydrolysis of the cyclic lactam (45c) e.g. using aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M and optionally in the presence of a solvent such as 1,4-dioxane, acetic acid or water produces the amino acid (46). 25

Method B:

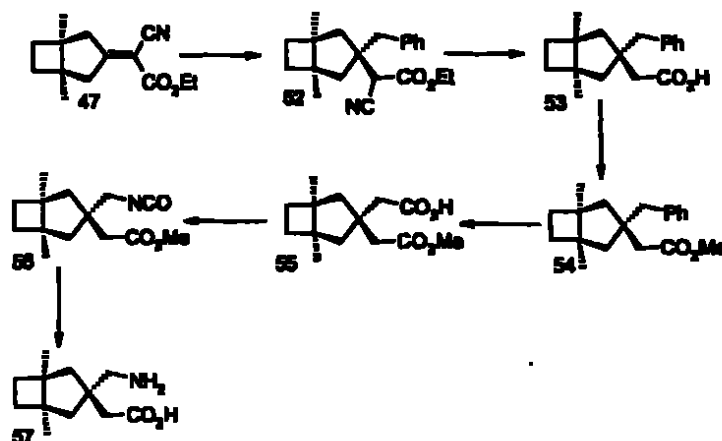


- (a) The ketone (20) is condensed with an alkyl cyanoacetate, for example ethyl cyanoacetate in an organic solvent selected from toluene, benzene, xylenes or *n*-heptane to which acetic acid and β -alanine or ammonium acetate, or piperidine are added. The mixture is stirred at a temperature from 0 °C to 150°C with removal of water by, for example, use of a Dean-Stark trap or activated molecular sieves, to produce the cyanoester of formula (47).
- (b) The cyanoester (47) is converted to dicyanide (48) by treatment with potassium cyanide or sodium cyanide in water and ethanol or methanol. The mixture is refluxed and water is removed by, for example, use of a Dean-Stark trap.
- (c) The cyanomethyl group of dicyanide (48) converted to an ethoxycarbonylmethyl group by reaction with ethanol in toluene or benzene saturated with gaseous hydrochloric acid. The reaction temperature may be from -30 °C to 40 °C.
- (d) The cyano-group of the resulting cyanoester (49) is reduced by hydrogenation in methanol, ethanol or ethyl acetate using a catalyst such as nickel, palladium, platinum or rhodium at a temperature from 15 °C to 60 °C, after which ring closure gives lactam (50).

1/22
33

(e) Hydrolysis of the lactam (50) e.g. using aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M and optionally in the presence of a solvent such as 1,4-dioxane, acetic acid or water produce the amino acid (51).

5 Method C:



10 (a) Cyanoester (47) is added to a mixture of benzylmagnesium chloride, bromide or iodide, in a dry solvent e.g. tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether at a temperature from -100°C to 110°C resulting in cyanoester of formula (52).

15 (b) The cyano group of cyanoester (52) is removed by means of a base e.g. potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide or cesium hydroxide in a solvent e.g. ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane or diethylene glycol. The mixture is stirred at a temperature from 25°C to 250°C to produce the carboxylic acid of formula (53).

20 (c) The carboxylic acid group of acid (53) is protected by conversion to its alkyl of 1-6 carbon atoms ester, e.g. its methyl ester (54). For this purpose, acid (53) may be added

- to a mixture of iodomethane in a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene or 1,4-dioxane to which a base such

as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), triethylamine or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) is added and stirred at a temperature from – 40 °C to 110 °C; or

- to a mixture of methanol and a concentrated acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid at a temperature ranging from 0 °C to 100 °C; or
- to trimethylsilyldiazomethane and methanol in benzene or toluene at a temperature from –40 °C to 100 °C; or
- to diazomethane in a solvent such as benzene, toluene, dichloromethane at a temperature from –40 °C to 40 °C.

10

(d) The phenyl group of the resulting ester (54) is oxidized to a carboxylic acid group by treatment with sodium periodate and ruthenium (III) chloride in a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate and acetonitrile to which water is added. The mixture is stirred at a temperature from –40 °C to 80 °C to give carboxylic acid (55).

15

(e) The carboxylic acid group of acid (55) is converted to isocyanate by addition

- to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, tetrahydrofuran, diethyl ether or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) is added and stirring at a temperature from 0 °C to 150 °C to produce the isocyanate of formula (26); or
- to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base such as triethylamine or diisopropylethylamine in tetrahydrofuran or acetone or diethyl ether at a temperature of –40 °C to 78 °C followed by addition of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone followed by addition of toluene or benzene and refluxing.

20

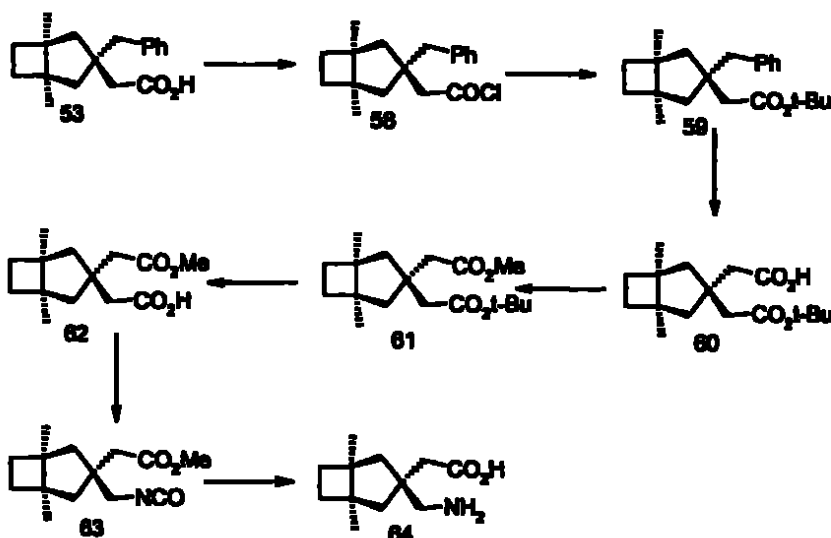
25

(f) The isocyanate and ester groups of compound (56) are simultaneously hydrolysed to amino and carboxylic acid groups, e.g. by aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M optionally in the presence of a

30

solvent such as 1,4-dioxane, acetic acid or water to produce the amino acid (57).

Method D:



- 5 (a) As a first stage in protecting the carboxylic acid group of acid (53), it is converted to its chloride (58) by reaction at a temperature of from -40°C to 110°C with e.g. oxalyl chloride or thionyl chloride in an aprotic organic solvent e.g. dichloromethane, chloroform, diethyl ether, toluene or *tert*-butyl methyl ether to which 0.01 mol percent to 10 mol percent of *N,N*-dimethylformamide (DMF) is added.
- 10
- (b) The chloride (58) is converted to its *tert*-butyl ester, e.g. by reaction with *tert*-butyl alcohol in an aprotic organic solvent e.g. dichloromethane, chloroform, diethyl ether, toluene, or *tert*-butyl methyl ether to which *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) or triethylamine is added. The reaction mixture is stirred at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (59).
- 15
- (c) The phenyl group of ester (59) is oxidized to a carboxylic acid group by reaction with , sodium periodate and ruthenium (III) chloride in a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate and acetonitrile to which water is added.
- 20

The reaction mixture is stirred at a temperature from -40°C to 80°C to produce carboxylic acid of formula (60).

(d) The carboxyl group of acid (60) is converted to an ester group by addition

- 5 • to a mixture of iodomethane in a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene or 1,4-dioxane to which a base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), triethylamine or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) is added and stirred at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (61); or
- 10 • to a mixture of methanol and a concentrated acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid at a temperature ranging from 0°C to 100°C ; or
- to trimethylsilyldiazomethane and methanol in benzene or toluene at a temperature from -40°C to 100°C ; or
- 15 • to diazomethane in a solvent such as benzene, toluene, dichloromethane at a temperature from -40°C to 40°C .

- (e) The *tert*-butoxy group is removed from diester (61) by reaction with trifluoroacetic acid in a solvent e.g. dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether. The reaction mixture
- 20 is stirred from a temperature from -40°C to 110°C to give carboxylic acid of formula (62).

(f) The ester group of acid (62) is converted to isocyanate (63) by addition

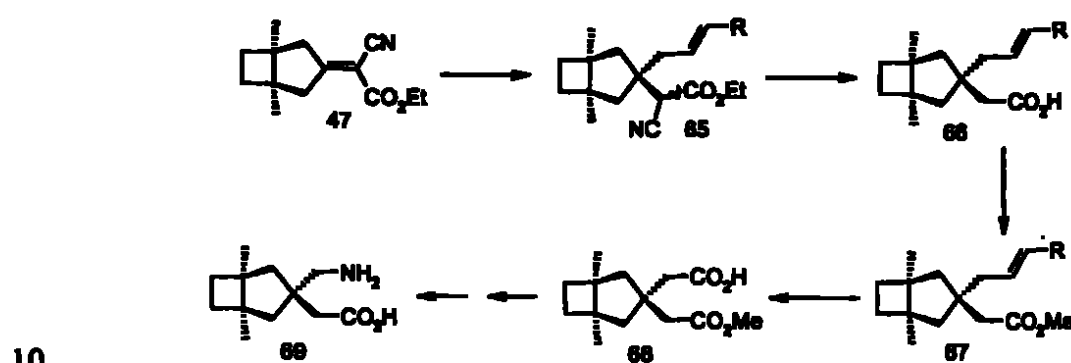
- 25 • to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, tetrahydrofuran, diethyl ether or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) is added and stirring at a temperature from 0°C to 150°C ; or
- 30 • to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base such as triethylamine or diisopropylethylamine in tetrahydrofuran or acetone or diethyl ether at a temperature of -40°C to 78°C followed by addition of

11/24
35

sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone followed by addition of toluene or benzene and refluxing.

- (g) Simultaneous hydrolysis of the isocyanate and ester groups of compound (63) e.g. by aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M in the presence or absence of a solvent such as 1,4-dioxane, acetic acid or water gives the amino acid (64).

Method E:



- (a) Cyanoester (47) is reacted with allylmagnesium chloride or bromide or 2-butenylmagnesium chloride and a dialkylzinc such as dimethylzinc or a copper (I) salt such as copper (I) iodide or copper (I) cyanide in a dry organic solvent e.g. tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *n*-heptane, toluene, diethyl ether or *tert*-butyl methyl ether at a temperature from -100°C to 110°C to give an unsaturated addition product of formula (65).
- (b) The cyano group of addition product (65) is removed by reaction with a base, e.g. potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide or cesium hydroxide in an organic solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane or diethylene glycol. The reaction mixture is stirred at a temperature from 25°C to 250°C to give a carboxylic acid of formula (66).
- (c) The carboxylic acid group of acid (66) is converted to an ester group by addition

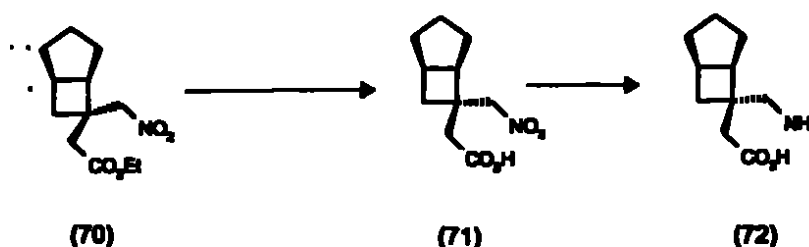
- to a mixture of iodomethane in a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene or 1,4-dioxane to which a base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), triethylamine or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) was added and stirred at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (67); or
- to a mixture of methanol and a concentrated acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid at a temperature ranging from 0°C to 100°C ; or
- to trimethylsilyldiazomethane and methanol in benzene or toluene at a temperature from -40°C to 100°C ; or
- to diazomethane in a solvent such as benzene, toluene, dichloromethane at a temperature from -40°C to 40°C .

- (d) The unsaturated group in ester (67) is oxidized by sodium periodate and ruthenium (III) chloride in a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate and acetonitrile to which water is added. The mixture is stirred at a temperature from -40°C to 80°C to give a carboxylic acid of formula (68).

(e) Carboxylic acid (68) is converted to amino acid (69) as in method C.

- 20 The above ketones can also be transformed into amino acids using one of the following general methods F to G, as illustrated below for ketone of type (9).

Method F



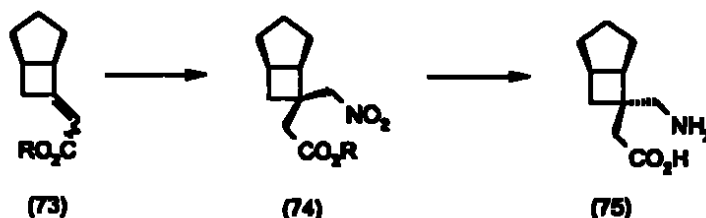
25

- (a) The ketone is converted to the nitro ester (70) according to the methods described hereinabove.

(b) Nitro ester (70) is hydrolysed with a suitable base, such as aqueous sodium hydroxide to give nitro acid (71) which is reduced by suitable hydrogenation, e.g. H_2 on a palladium/carbon catalyst in a suitable solvent, such as ethanol to give the amino acid (72).

5

Method G

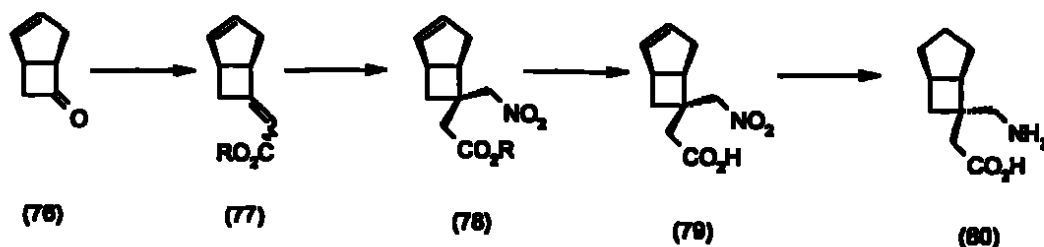


- 10 (a) The unsaturated ester (73), where R is benzyl or diphenylmethyl may be prepared from the ketone according to any of the general methods described above.
- (b) The nitro ester (74) is converted to the amino acid (75) by reduction by catalytic hydrogenation in a suitable solvent.

15

Compounds of the invention may alternatively be prepared from the known unsaturated version of a ketone of type (8) as follows in Methods H and I:

Method H



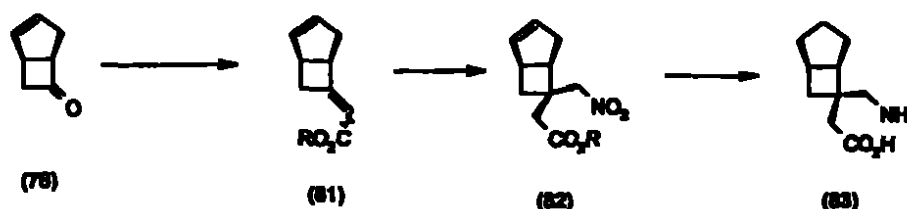
20

- (a) Ketone (76) is converted to the unsaturated nitro ester (78) according to the general methods described hereinabove.

(b) Nitro ester (78) is hydrolysed with a suitable base, such as aqueous sodium hydroxide to give nitro acid (79) which is reduced by hydrogenation, e.g. H_2 on a palladium/carbon catalyst in a suitable solvent, such as ethanol to give the amino acid (80).

5

Method I



- 10 (a) The unsaturated nitro ester (82) may be prepared from the ketone (76) according to the methods generally described hereinabove.
- (b) The nitro ester (82) is converted to the amino acid (83) by reduction by catalytic hydrogenation in a suitable solvent.

15 A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the invention and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

20 Referring to the general methods above, it will be readily understood to the skilled person that where protecting groups are present, these will be generally interchangeable with other protecting groups of a similar nature, e.g. where an acid group is described as being protected with an ethyl group, this may be readily interchanged with any suitable alkyl group, suitably a C_{1-6} alkyl group.

25

It will be readily understood to the skilled person that particular steps in the general methods presented herein above may be suitably combined in any

37/36

other manner not shown to provide a compound according to the present invention.

5

Thus, in summary, the invention provides:-

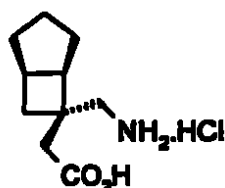
- 10 (i) a compound of the formula I-XXV or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or pro-drug thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of the formula I-XXV or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or pro-drug thereof;
- 15 (iii) a pharmaceutical composition including a compound of the formula I-XXV or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or pro-drug thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- (iv) a compound of the formula I-XXV or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph, pro-drug or composition thereof, for use as a medicament;
- 20 (v) the use of a compound of the formula I-XXV or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph, pro-drug or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of any of the conditions mentioned hereinbefore;
- 25 (vi) the use of a compound of the formula I-XXV or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph, pro-drug or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of any of the conditions mentioned hereinbefore;
- 30 (vii) a method of treatment of a mammal to treat any of the conditions mentioned hereinbefore, including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula I-XXV or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph, pro-drug or composition thereof;

- (viii) a novel intermediate of the formula (1a), (4a)-(7a), (70), (71), (73), (74), (77)-(79), (81) or (82);
- (ix) a method for the treatment of any of the conditions mentioned hereinbefore, which comprises administering to a patient in need of such treatment, either simultaneously, separately or sequentially, a combination of a compound of formula I-XXV and a further pain agent.
- (x) the use of a combination of a compound of formula I-XXV and a further therapeutic agent for the manufacture of a medicament for the treatment of any of the conditions mentioned hereinbefore; and
- (xi) a product containing a compound of formula I-XXV and a further therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of any of the conditions mentioned hereinbefore.

The present invention is illustrated by the following non-limiting examples and intermediates.

EXAMPLE 1

[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid hydrochloride



The isocyanate of preparation 9 (approx 9.33 mmol) and 6N hydrochloric acid (30 ml) were refluxed for 18 h. The mixture was allowed to cool, diluted with water (60 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The aqueous phase was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid which was washed with ethyl acetate and acetonitrile to give 0.92 g of the title compound as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.94 (3H, br s), 3.15 (1H, d), 3.07 (1H, d), 2.72 (1H, quin), 2.46 (1H, m), 2.42 (1H, d), 2.33 (1H, d), 1.98 (1H, m), 1.80-1.64 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.48-1.28 (3H, m), 1.23 (1H, dd).

LRMS (APCI): m/z [(MH-HCl)⁺] 184.

- 5 LCMS (Prodigy ODS3 (3μ) 150 mm x 4.6 mmid column, 20-100% Acetonitrile + 0.1% formic acid) Retention Time = 4.34 min, 100% purity.

[α]_D (c = 0.127 in methanol) = -12.4°

Microanalysis: Found: C, 54.64; H, 8.19; N, 6.42. C₁₀H₁₇NO₂.HCl requires C, 54.67; H, 8.26; N, 6.38%.

- 10 Melting Point (Perkin Elmer DSC7): 198°C

Alternatively:

EXAMPLE 1A

- 15 [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid hydrochloride

- The nitro acid of preparation 32 (2.0g; 9.4mmol) in (either 1:1 IPA:H₂O or 1:1 MeCN:H₂O (40ml; 20ml/g) was hydrogenated using 10% Pd/C (0.2g; 0.1g/g) at 50°C and 60psi for 18 hours. The reaction mixture was filtered through
20 Celite and the filter pad washed with 1:1 IPA:H₂O or 1:1 MeCN:H₂O (20ml). The combined filtrate and wash were concentrated under vacuum and azeotroped dry with further IPA or MeCN to yield the title compound as a white crystalline solid (1.52g).

- 25 EXAMPLE 1B

[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid hydrochloride

- The lactam of preparation 33 (4.70g, 28.44 mmol) and hydrochloric acid (57 ml of a 6N solution) were refluxed together for 6 h. The mixture was allowed
30 to cool and then diluted with water (60 ml). The aqueous layer was washed with dichloromethane (2 x 100 ml), filtered and then evaporated under reduced

pressure. The resulting off-white solid was triturated with ethyl acetate and recrystallised using acetonitrile:water 1:1 to give the title compound (4.51g).

EXAMPLE 1C

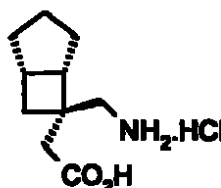
5 [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid (Zwitterion)

The amino acid hydrochloride of Example 1 (2.2g) was dissolved in 7.25ml H₂O (3.3ml/g). The solution was adjusted to pH 7.5, initially with about 1.6ml aq. NaOH, but finally with some drops of aqueous 0.1N aq. NaOH. The
10 precipitated zwitterion was stirred for 8 hours at 8°C and the slurry filtered and the residues washed with ice-cold water (6ml). The water-wet filter cake was slurried in IPA (15ml) and refluxed for 10 minutes. After cooling to ambient temperature, the slurry was filtered, and the residues washed with IPA (5ml). The filter cake was reslurried in IPA (15ml), refluxed and cooled to ambient temperature. The
15 slurry was filtered and the residues washed with IPA (5ml) and dried under vacuum at 40°C to constant weight to yield the title compound as a crystalline solid (1.4g).

Melting Point (Perkin Elmer DSC7): 208°C

20 EXAMPLE 2

[(1S,5S,6R)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid hydrochloride



The isocyanate of preparation 12 (approx 11.0 mmol) and 6N hydrochloric
25 acid (30 ml) were refluxed for 16 h. The mixture was allowed to cool, diluted with water (100 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The aqueous phase was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid and

1/28
39

washed with ethyl acetate and acetonitrile to give 0.94 g of the title compound as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.94 (3H, br s), 3.15 (1H, d), 3.07 (1H, d), 2.72 (1H, quin), 2.46 (1H, m), 2.42 (1H, d), 2.33 (1H, d), 1.98 (1H, m), 1.80-1.64 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.48-1.28 (3H, m), 1.23 (1H, dd).

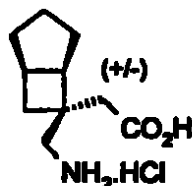
LRMS (APCI): m/z [(MH-HCl)⁺] 184.

LCMS (Prodigy ODS3 (3μ) 150 mm x 4.6 mmid column, 20-100% Acetonitrile + 0.1% formic acid) Retention Time = 4.34 min, 100% purity.

[α]_D (c = 0.35 in methanol) = +13.0°

EXAMPLE 3

[(1*RS*,5*RS*,6*RS*)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid hydrochloride

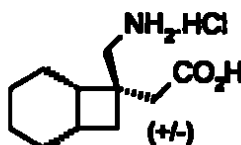


The isocyanate of preparation 17 (approx 2.79 mmol) and 6*N* hydrochloric acid (15 ml) were refluxed for 18 h. The mixture was allowed to cool, diluted with water (60 ml) and extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The aqueous phase was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid which was washed with ethyl acetate and acetonitrile to give 0.45 g of the title compound as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.84 (3H, br s), 2.92 (1H, d), 2.85 (1H, d), 2.75 (1H, t), 2.69 (1H, d), 2.59 (1H, d), 2.39 (1H, t), 1.81-1.62 (4H, m), 1.41-1.30 (4H, m).

LRMS (APCI): m/z [(MH-HCl)⁺] 184

LCMS (Prodigy ODS3 (3μ) 150 mm x 4.6 mmid column, 20-100% Acetonitrile + 0.1% formic acid) Retention Time = 4.27 min, 99.8% purity.

EXAMPLE 4**[(1*RS*,6*RS*,7*SR*)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid hydrochloride**

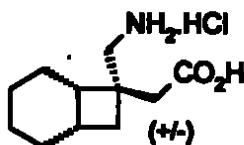
5

The lactam of preparation 22 (3.20 g, 17.9 mmol) was heated to reflux in 1,4-dioxane (15 ml) and 6N HCl (50 ml). After 4hrs the mixture was cooled to room temperature and washed with dichloromethane (2 x 30 ml). The aqueous
10 phase was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was triturated with ethyl acetate and the resulting solid collected by filtration and dried under vacuum to give 2.74 g of the title compound as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 3.24 (2H, m), 2.58 (2H, s), 2.39 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.59-1.10 (7H, m), 0.96 (1H, m).
15 LRMS (APCI): *m/z* [(MH-HCl)⁺] 198.

EXAMPLE 5**[(1*RS*,6*RS*,7*RS*)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid hydrochloride**

20



Diphenylphosphoryl azide (0.43 ml, 1.98 mmol) was added to a stirring solution of triethylamine (0.28 ml, 2.03 mmol) and the acid of preparation 29 (0.47 g, 1.96
25 mmol approx) in toluene (15 ml) at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred for 16 hrs and then warmed to 35 °C for 1 hr. The mixture was allowed to cool, diluted with ethyl acetate (60 ml), washed with saturated

1/2A
40

aqueous sodium hydrogen carbonate (2 x 100 ml), brine, and dried (MgSO₄).

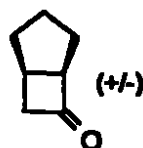
The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow oil was heated to reflux in 6N HCl (20 ml). After 18 hrs the mixture was cooled to room temperature and washed with dichloromethane (2 x 60 ml) and diethyl ether (60 ml). The aqueous phase was collected and the solvent removed in vacuo. The residue was triturated with ethyl acetate and the resulting solid collected by filtration and dried under vacuum to give 0.304 g of title compound as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 3.04 (1H, d), 2.99 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.62 (1H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (1H, t), 1.69-1.28 (9H, m), 1.00 (1H, m).

LRMS (APCI): m/z [(MH-HCl)⁺] 198.

PREPARATION 1

(1R,5R)-Bicyclo[3.2.0]heptan-6-one



Palladium (1g, 10% w/w on charcoal) was added to a solution of bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one (12 ml, 111.3 mmol) in ethyl acetate (100 ml) and the mixture was hydrogenated for 6 hours at 30 °C and 483 kPa (70 p.s.i.). The reaction mixture was filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 12.1 g of the title compound as a colourless oil.

$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1777.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.54 (1H, m), 3.19 (1H, ddd), 2.88 (1H, m), 2.49 (1H, ddd), 2.04 (1H, m), 1.91-1.49 (5H, m).

PREPARATION 1A

(1R,5R)-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one



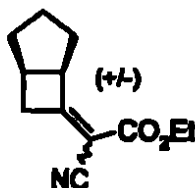
A solution of (1S,5R)-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one¹ (50.0g; 462mmol) in EtOAc (375mL) was hydrogenated using 50% wet 5% Pd/C (5.0g) at 60psi for 8 hours at ambient temperature. The reaction mixture was filtered through Celite, and the filtrate concentrated under vacuum to yield 41.3 g of the title compound as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.55 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.0-1.5 (6H, m).

¹Ref: EP0074856

PREPARATION 2

Ethyl (2E/Z)-(1RS,5RS)-bicyclo[3.2.0]hept-6-ylidene(cyano)ethanoate



15

The ketone of preparation 1 (22.4 g, 204.1 mmol), ethyl cyanoacetate (21.7 ml, 204.1 mmol), ammonium acetate (15.7 g, 204.1 mmol) and glacial acetic acid (11.7 ml, 204.1 mmol) were refluxed in toluene (220 ml) using a Dean-Stark trap. After 8 h, the mixture was allowed to cool and diluted with ethyl acetate (300 ml), washed with water (3 x 150 ml), brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 95:5 to 7:3) to give 30 g of a 6:4 mixture of isomers of the title compound as a yellow solid.

ν_{max} (film)/cm⁻¹ 2225, 1725, 1640.

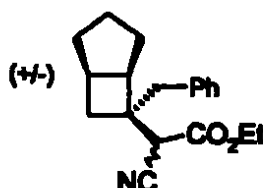
25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(major isomer) = 4.26 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.36 (1H, ddd), 2.96 (1H, m), 2.70 (1H, dt), 2.11 (1H, m), (1.92-1.58, 5H, m), 1.32 (3H, m); δ(minor isomer) = 4.26 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.15 (1H, ddd), 2.96 (1H, m), 2.52 (1H, dt, *J* 20.0, 4.4), 2.02 (1H, m), (1.92-1.58, 5H, m), 1.32 (3H, m).

5 LRMS (APCI): *m/z* [M-H] 204.

PREPARATION 3

Ethyl [(1*RS*,5*RS*,6*RS*)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl](cyano)acetate



10

The cyanoester of preparation 2 (10.0 g, 48.7 mmol) in THF (60 ml) was added over 1 h to a stirring solution of benzylmagnesium chloride (78 ml of a 1M solution in ether, 78 mmol) in THF (100 ml) at -78 °C under argon. After stirring for 2 h at this temperature, the mixture was quenched by addition of saturated

15 ammonium chloride solution (40 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature, and dilute hydrochloric acid (150 ml) was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a mixture of diastereoisomers and as a

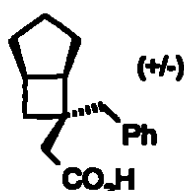
20 yellow oil which was used crude in the next step.

ν_{max} (film)/cm⁻¹ 2247, 1741.

LRMS (APCI): *m/z* [M-H] 296.

PREPARATION 4

25 [(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid



The mixture of the diastereomeric cyano-esters of preparation 3 (20.3 g, 68.4 mmol) and potassium hydroxide (23.0 g, 410.4 mmol) were heated to 160 °C in ethylene glycol (350 ml) for 38 h. After this time, the mixture was allowed to cool and dilute hydrochloric acid (300 ml) was added carefully. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 200 ml) and the combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 8:2) to give 14.6 g of the racemic diastereomeric title compound as a white solid.

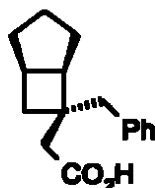
$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 3344, 1704.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.22 (5H, m), 3.02 (1H, d), 2.97 (1H, d), 2.64 (2H, m), 2.34 (1H, d), 2.24 (1H, d), 2.13 (1H, m), 1.84-1.59 (3H, m), 1.50-1.32 (4H, m).

LRMS (APCI): m/z [M-H] 243.

PREPARATION 5

[(1R,5R,6S)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid



20

(R)-(+)- α -Methylbenzylamine (6.67 g, 55 mmol) was added to a stirring solution of racemic acid of preparation 4 (24 g, 98.2 mmol) dissolved in ethyl acetate. The acid salt precipitated out of the solution as a white solid. This was recrystallised three times from ethyl acetate to give 8.5 g of the acid salt. Further recrystallisation of the residue gave an additional batch of 8.5 g of the acid salt.

25

141
42

The first batch of the salt was taken up in dichloromethane, washed with dilute hydrochloric acid, brine and dried (MgSO_4). The solvent was evaporated under reduced pressure to give 5.0 g of the title compound as a white solid.

HPLC [Chiralcel OD 250 x 4.6 mm column (Mobile phase: 90% hexane, 10%

5 IPA cont. 0.5% TFA)]: Retention time = 5.1 min (94% ee).

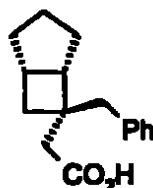
$[\alpha]_D$ (c = 1.13 in chloroform) = -20.2°

The second batch of the salt was taken up in dichloromethane, washed with dilute hydrochloric acid, brine and dried (MgSO_4) to give a further 5 g of acid of 86% ee.

10 Similarly prepared was:

PREPARATION 6

[(1S,5S,6R)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid



15

by recrystallisation of the salt generated by addition of (S)-(-)- α -methylbenzylamine.

HPLC [Chiralcel OD 250 x 4.6 mm column (Mobile phase: 90% hexane, 10%

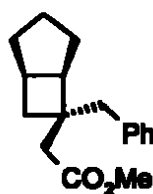
20 IPA cont. 0.5% TFA)]: Retention time = 4.2 min (95% ee).

$[\alpha]_D$ (c = 1.0 in chloroform) = $+17.3^\circ$

PREPARATION 7

Methyl [(1R,5R,6S)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate

25



Trimethylsilyldiazomethane (17.7 ml of a 2M solution in hexane, 35.4 mmol) was added dropwise to a stirring solution of acid of preparation 5 (7.85 g, 32.1 mmol) in a mixture of toluene (90 ml) and methanol (22.5 ml) at 0 °C under argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in ethyl acetate (150 ml), washed with saturated sodium hydrogen carbonate (150 ml), dilute hydrochloric acid (100 ml), brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 9:1) to give 7.0 g of the title compound as a colourless oil. $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1736.

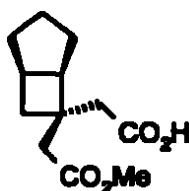
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.21 (5H, m), 3.67 (3H, s), 2.97 (1H, d), 2.92 (1H, d), 2.65-2.60 (2H, m), 2.26 (1H, d), 2.18 (1H, d), 2.08 (1H, m), 1.82-1.52 (3H, m), 1.48-1.22 (4H, m).

LRMS (APCI): m/z [MH⁺] 259.

$[\alpha]_D$ (c = 0.11 in methanol) = -24.1°

PREPARATION 8

[(1R,5R,6S)-6-(2-methoxy-2-oxoethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid



The ester of preparation 7 (7.0 g, 27.1 mmol) and sodium periodate (81.1 g, 379.3 mmol) were stirred together in ethyl acetate (100 ml), acetonitrile (100

43

ml) and water (150 ml) for 5 minutes. The mixture was cooled to 0 °C and ruthenium (III) chloride hydrate (0.11 g, 0.54 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. Diethyl ether (150 ml) was added and the mixture was stirred for 40 minutes.

- 5 Dilute hydrochloric acid (200 ml) was added to the mixture which was then extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic fractions were washed with saturated sodium thiosulfate solution, brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil.

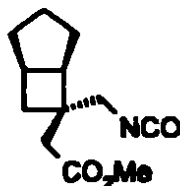
- 10 $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1733, 1715.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.65 (3H, s), 2.82-2.76 (3H, m), 2.55-2.49 (3H, m), 2.05 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.49-1.28 (4H, m).

LRMS (APCI): m/z [M-H] 225.

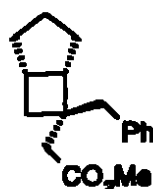
15 **PREPARATION 9**

Methyl [(1R,5R,6S)-6-(Isocyanatomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate



- 20 Diphenylphosphoryl azide (8.45 ml, 39.2 mmol) was added to a stirring solution of triethylamine (5.6 ml, 40.4 mmol) and the acid of preparation 8 (8.78g, 38.8 mmol) in toluene (80 ml) at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred for 3 hours and then warmed to 35 °C for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with ethyl acetate (150 ml), washed with saturated
- 25 aqueous sodium hydrogen carbonate (150 ml), brine, and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to give 8.7 g of the title compound as a yellow oil.

$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2265, 2171, 1733.

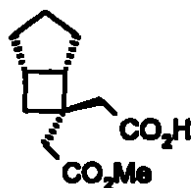
PREPARATION 10**Methyl [(1S,5S,6R)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate**

5

Trimethylsilyldiazomethane (5.7 ml of a 2M solution in hexane, 11.4 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the acid of preparation 6 (2.77 g, 11.3 mmol) in a mixture of toluene (30 ml) and methanol (7.5 ml) at 0 °C under argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h.

10 The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in ethyl acetate (100 ml), washed with saturated sodium hydrogen carbonate (100 ml), dilute hydrochloric acid (100 ml), brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 9:1) to give 2.84 g of the title compound as a colourless oil.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.21 (5H, m), 3.67 (3H, s), 2.97 (1H, d), 2.92 (1H, d), 2.65-2.60 (2H, m), 2.26 (1H, d), 2.18 (1H, d), 2.08 (1H, m), 1.82-1.52 (3H, m), 1.48-1.22 (4H, m);
[α]_D (c = 0.11 in methanol) = +23.1°

20 **PREPARATION 11****[(1S,5S,6R)-6-(2-methoxy-2-oxoethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid**

25 The ester of preparation 10 (7.0 g, 27.1 mmol) and sodium periodate (81.1 g, 379.3 mmol) were stirred together in ethyl acetate (100 ml), acetonitrile (100

1/12
45

ml) and water (150 ml) for 5 minutes. The mixture was cooled to 0 °C and ruthenium (III) chloride hydrate (0.11 g, 0.54 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. Diethyl ether (150 ml) was added and the mixture was stirred for 40 minutes.

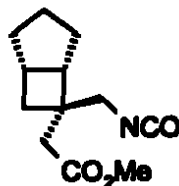
- 5 Dilute hydrochloric acid (200 ml) was added to the mixture which was then extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic fractions were washed with saturated sodium thiosulfate solution, brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil.

10 ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 3.65 (3H, s), 2.82-2.76 (3H, m), 2.55-2.49 (3H, m), 2.05 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.49-1.28 (4H, m).

PREPARATION 12

Methyl [(1S,5S,6R)-6-(isocyanatomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate

15



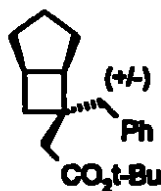
- Diphenylphosphoryl azide (2.4 ml, 11.1 mmol) was added to a stirring solution of triethylamine (1.6 ml, 11.4 mmol) and the acid of preparation 11 (11.0 mmol approx) in toluene (30 ml) at room temperature under nitrogen. The mixture was refluxed for 2 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with ethyl acetate (150 ml), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2 x 150 ml), brine, and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil.

ν_{max} (film)/cm⁻¹ 2265, 2151, 1734.

25

PREPARATION 13

tert-butyl [(1RS,5RS,6SR)-6-benzylbicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate



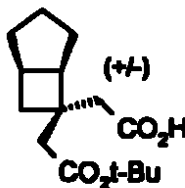
Oxalyl chloride (0.92 ml, 10.5 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the acid of preparation 4 (2.34 g, 9.58 mmol) in dichloromethane (30 ml) under argon at 0 °C. Dimethylformamide (0.3 ml) was carefully added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 4 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue diluted with dichloromethane (20 ml). 2-Methyl propan-1-ol (10 ml) in dichloromethane (20 ml) was carefully added to the reaction mixture under argon followed by diisopropylethylamine (2.5 ml, 14.4 mmol). The mixture was stirred for 17 hours and then taken up in ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2 x 200ml), and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate 95:5) to give the title compound (2.40 g) as a yellow oil.

$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1727.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.21 (5H, m, Ph), 2.98 (1H, d), 2.92 (1H, d), 2.64-2.56 (2H, m), 2.16 (1H, d), 2.09 (1H, d), 2.04 (1H, m), 1.80-1.50 (3 H, m), 1.48 (9H, s), 1.47-1.20 (4H, m).

20 PREPARATION 14

[(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-6-(2-*tert*-Butoxy-2-oxoethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid



45

The ester of preparation 13 (2.4 g, 7.99 mmol) and sodium periodate (23.93 g, 111.8 mmol) were stirred together in ethyl acetate (24 ml), acetonitrile (24 ml) and water (36 ml) for 5 minutes. The mixture was cooled to 0 °C and ruthenium (III) chloride hydrate (0.033 g, 0.16 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. Diethyl ether (60 ml) was added and the mixture was stirred for 40 minutes. Dilute hydrochloric acid (150 ml) was added to the mixture which was then extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound (1.78 g, 83%) as a yellow oil.

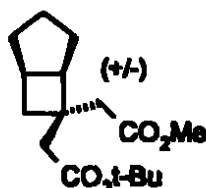
$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1728, 1714.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.78 (1H, d), 2.71 (1H, d), 2.43 (1H, d), 2.38 (1H, d), 2.01 (1H, m), 1.86-1.64 (3H, m), 1.52-1.36 (6H, m), 1.45 (9H, s).

LRMS (APCI): m/z [M-H] 267.

PREPARATION 15

[(1RS,5RS,6SR)-6-(2-*tert*-Butoxy-2-oxoethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid methyl ester



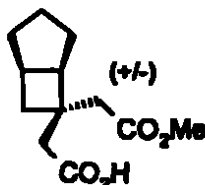
Trimethylsilyldiazomethane (4.3 ml of a 2M solution in hexane, 8.6 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the acid of preparation 14 (1.78 g, 6.63 mmol) in a mixture of toluene (24 ml) and methanol (6 ml) at 0 °C under argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in ethyl acetate (100 ml), washed with saturated sodium hydrogen carbonate (100 ml), dilute hydrochloric acid (100 ml), brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil.

$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1732.

LRMS (APCI): m/z [M-O^tBu] 209.

PREPARATION 16

5 [(1*RS*,5*RS*,6*RS*)-6-(2-Methoxy-2-oxoethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid



Trifluoroacetic acid (5 ml) was added dropwise to a stirring solution of the ester of preparation 15 (approx. 6.63 mmol) in dichloromethane (15 ml) at 0 °C.

- 10 The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 17 hours. The mixture was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution until it reached neutral pH and extracted with dichloromethane (50 ml). It was then reacidified to pH 4 with dilute hydrochloric acid. The mixture was then further extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The
- 15 combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (SiO₂, 8:2 to 6:4 heptane/ethyl acetate) to give 0.63 g of the title compound as a colourless oil.

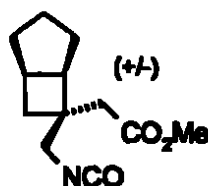
$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 3200, 1738, 1705.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (3H, s), 2.84-2.73 (3H, m), 2.61-2.48 (3H, m), 2.03 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.79-1.32 (6H, m).

LRMS (APCI): m/z [M-H] 225.

PREPARATION 17

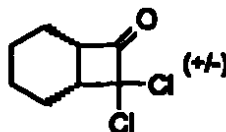
25 Methyl [(1*RS*,5*RS*,6*RS*)-6-(isocyanatomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate



- Diphenylphosphoryl azide (0.61 ml, 2.82 mmol), triethylamine (0.40 ml, 2.90 mmol), and the acid of preparation 16 (0.63 g, 2.79 mmol) were refluxed in toluene (15 ml) for 6 h. The mixture was allowed to cool and diluted with ethyl acetate (60 ml). The resulting solution was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (150 ml), brine, and dried (MgSO_4). The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil. R_f (heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.36.
- ν_{max} (film)/ cm^{-1} 2259, 2171, 1736.

PREPARATION 18

(1*RS*,6*SR*)-8,8-Dichlorobicyclo[4.2.0]octan-7-one



- Copper (II) sulphate (2.0 g, 8.0 mmol) was dissolved in water (75 ml) and added to zinc dust (30 g). The mixture was stirred for 2 hours. The mixture was filtered and the solid collected, washed twice with acetone and dried under vacuum at 100 °C for 24 hrs. A portion of the activated zinc (8.0 g) was added to a solution of cyclohexene (10 ml, 98.9 mmol) in diethyl ether (180 ml). Trichloroacetyl chloride (10.48 ml, 93.96 mmol) in diethyl ether (20 ml) was added at such a rate to keep the mixture at reflux. After the addition was complete, the mixture was heated to reflux for 4hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (50ml) and carefully poured into an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate. The mixture was acidified with 2N HCl and the organic phase separated. The ether extract was washed with water and then with saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic phase was

collected, dried (MgSO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, EtOAc:Heptane 1:9) to give 8.62 g of the title compound as a clear oil.

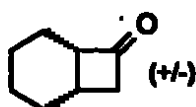
$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2939, 1802.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.94 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.18-1.82 (2H, m), 1.80-1.20 (6H, m).

PREPARATION 19

(1*RS*,6*RS*)-Bicyclo[4.2.0]octan-7-one

10



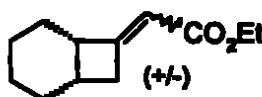
- (1*RS*,6*SR*)-8,8-dichlorobicyclo[4.2.0]octan-7-one (preparation 18) (8.60 g, 44.6 mmol) was heated to reflux in acetic acid (100 ml) with zinc dust (29.0 g, 446 mmol). After 4 hrs the mixture was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (200 ml) and washed with 2N NaOH (2 x 100ml) and then with saturated aqueous NaHCO_3 (4 x 100ml). The ether phase was collected, dried (MgSO_4) and the solvent was removed under reduced pressure to give 4.79 g of the title compound as a clear oil.

- 20 $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2930, 1776.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.27 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.42 (2H, m), 2.20-1.02 (8H, m).

PREPARATION 20

- 25 Ethyl (2*Z*/*E*)-(1*RS*,6*RS*)-bicyclo[4.2.0]oct-7-ylideneethanoate



1/16
47

Sodium hydride (60% dispersion in oil, 1.46 g, 36.6 mmol) was suspended in dry tetrahydrofuran (150 ml) and cooled to 0 °C.

Triethylphosphonoacetate (7.65 ml, 38.5 mmol) was added and the mixture stirred at 0 °C for 15 mins. A solution of (1*RS*,6*RS*)-bicyclo[4.2.0]octan-7-one

5 (preparation 19) (4.78 g, 38.5 mmol) in THF (20ml) was then added and the mixture stirred at 0 °C. After 1hr the mixture was allowed to warm to room temperature, diluted with ethyl acetate (200 ml) and washed with 2N HCl (2 x 150ml). The organic phase was collected, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Silica, EtOAc:Heptane 3:20) to give 5.49 g of the title compound as a clear oil.

10 $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2929, 1715, 1186.

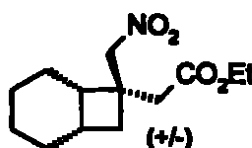
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.63 and 5.58 (1H in total – E/Z isomers, 2 x m), 4.15 (2H, m), 3.38-2.98 (2H, m), 2.79-2.35 (2H, m), 2.13-1.05 (11H, m).

LRMS (APCI): m/z [MH⁺] 195.

15

PREPARATION 21

Ethyl [(1*RS*,6*RS*,7*SR*)-7-(nitromethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetate



20 (2*Z*/*E*)-(1*RS*,6*RS*)-Bicyclo[4.2.0]oct-7-ylideneethanoate (preparation 20)

(5.47 g, 28.2 mmol) was heated to 60 °C in tetrahydrofuran (50ml) with nitromethane (3.05 ml, 56.4 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 42 ml, 42.0 mmol). After 18 hrs the mixture was cooled to room

temperature, diluted with ethyl acetate (200 ml) and washed with 2N HCl (2 x

25 100ml) and then with brine. The organic phase was collected, dried (MgSO₄) and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica, EtOAc:heptane 1:9) to give 4.73 g of the title compound as a clear oil.

$\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1182, 1547, 1731, 2936.

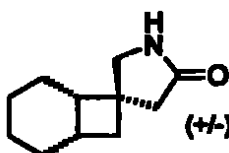
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.83 (2H, m), 4.12 (2H, q), 2.66 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.76-1.31 (7H, m), 1.26 (3H, t), 1.10 (1H, m).

LRMS (APCI): m/z [MH⁺] 256.

5

PREPARATION 22

(1S,6S,7R)-Spiro[bicyclo[4.2.0]octane-7,3'-pyrrolidin]-5'-one



10

Ethyl [(1R,6R,7S)-7-(nitromethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetate (preparation 21) (4.70 g, 18.4 mmol) was shaken in methanol (150 ml) at 30 °C over Raney Nickel catalyst under an atmosphere of hydrogen gas at 483 kPa (70 p.s.i.). After 4 hrs the catalyst was removed by filtration through celite and the solvent removed under reduced pressure to give 3.23 g of the title compound as a clear oil which solidified on standing.

15

$\nu_{\max}$ (film)/cm⁻¹ 2919, 1712, 1677.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.61 (1H, br. s), 3.46 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.18-1.01 (12H, m).

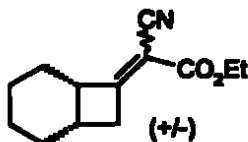
20

LRMS (APCI): m/z [MH⁺] 180.

PREPARATION 23

Ethyl (2E/Z)-(1R,6R)-bicyclo[4.2.0]oct-7-ylidene(cyano)ethanoate

25



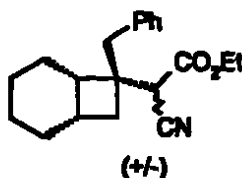
The ketone of preparation 19 (2.85 g, 23.0 mmol), ethyl cyanoacetate (2.45 ml, 23.0 mmol), ammonium acetate (1.77 g, 23.0 mmol) and glacial acetic acid (1.32 ml) were refluxed in toluene (40 ml) using a Dean-Stark trap. After 6 h, the mixture was allowed to cool and diluted with ethyl acetate (150 ml), washed with water (50 ml), brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 4:1) to give 2.76 g of a mixture of cyano-esters as a yellow solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(major isomer); 4.26 (2H, q), 3.36 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.58 (1H, m), 1.30-2.18 (8H, m), 1.33 (3H, t).

10 δ(minor isomer) = 4.25 (2H, q), 3.48 (1H, m), 3.23 (2H, m), 2.58 (1H, m), 1.30-2.18 (8H, m), 1.32 (3H, t).

PREPARATION 24

15 Ethyl [(1RS,6RS,7RS)-7-benzylbicyclo[4.2.0]oct-7-yl](cyano)acetate



20 The cyanoester of preparation 23 (2.75 g, 12.5 mmol) in THF (60 ml) was added over 1 h to a stirring solution of benzylmagnesium chloride (20 ml of a 1M solution in ether, 20 mmol) in THF (20 ml) at -78 °C under argon. After stirring for 2h at this temperature, the mixture was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution (10 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature, and dilute hydrochloric acid (30 ml) was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a mixture of diastereomeric cyano-esters. The residue was

25

chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 4:1) to give 3.53 g of a mixture of diastereomeric cyano-esters as a clear oil.

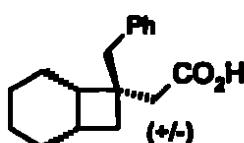
R_f(heptane-ethyl acetate, 4:1) = 0.30

ν_{max}(film)/cm⁻¹ 2247, 1740.

5

PREPARATION 25

[(1RS,6RS,7SR)-7-benzylbicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid



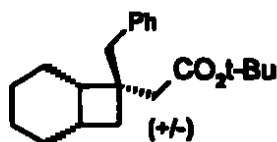
10

The mixture of diastereomeric cyano-esters of preparation 24 (3.52 g, 11.3 mmol) and potassium hydroxide (3.8 g, 67.9 mmol) were heated to 160 °C in ethylene glycol (75 ml) for 72 h. After this time, the mixture was allowed to cool and dilute hydrochloric acid was added carefully until the solution was acidic by pH paper. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100ml) and the combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, ethyl acetate:heptane 1:4) to give 2.11 g of the racemic diastereomeric acid as a yellow oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.22 (5H, m), 3.08 (1H, d), 3.00 (1H, d), 2.56 (1H, m), 2.44 (1H, d), 2.38 (1H, d), 2.25 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.75 (1H, t), 1.71-1.30 (7H, m), 1.10 (1H, m).
LRMS (ES⁻): m/z [M-H] 257.

25 PREPARATION 26

tert-butyl [(1RS,6RS,7SR)-7-benzylbicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetate

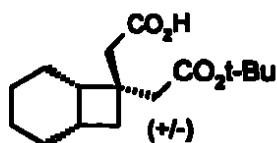


Oxalyl chloride (0.67 ml, 7.62 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the acid of preparation 25 (1.79 g, 6.93 mmol) in dichloromethane (25 ml) under nitrogen at 0 °C. Dimethylformamide (0.25 ml) was carefully added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 4 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue diluted with dichloromethane (20 ml). 2-Methyl propan-1-ol (9 ml) in dichloromethane (20 ml) was carefully added to the reaction mixture under argon followed by diisopropylethylamine (1.8 ml, 10.4 mmol). The mixture was stirred for 18 hours and then saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (30 ml) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml) and the combined organic fractions were washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate 98:2) to give ester (2.42 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.19 (5H, m), 3.05 (1H, d), 2.96 (1H, d), 2.53 (1H, m), 2.30-2.18 (3H, m), 1.90 (1H, m), 1.72 (1H, t), 1.65-1.55 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.47-1.00 (6H, m).

20 PREPARATION 27

[(1RS,6RS,7SR)-7-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid



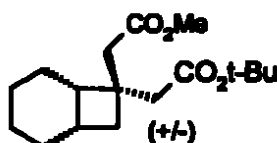
The ester of preparation 26 (6.93 mmol) and sodium periodate (20.75 g, 97.02 mmol) were stirred together in ethyl acetate (20 ml), acetonitrile (20 ml) and water (30 ml) for 5 minutes. The mixture was cooled to 0 °C and ruthenium (III) chloride hydrate (0.03 g, 0.14 mmol) was added to the reaction mixture. The

reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. Diethyl ether (100 ml) was added and the mixture was stirred for 40 minutes. Dilute hydrochloric acid (150 ml) was added to the mixture which was then extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 0.64 g of acid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.84 (1H, d), 2.75 (1H, d), 2.61-2.48 (3H, m), 2.17 (1H, m), 1.95-1.80 (3H, m), 1.78-1.30 (7H, m), 1.44 (9H, s).

10 PREPARATION 28

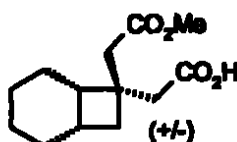
[(1RS,6RS,7SR)-6-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid methyl ester



15

Trimethylsilyldiazomethane (1.2 ml of a 2M solution in hexane, 2.4 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the acid of preparation 27 (0.64 g, 2.28 mmol) in a mixture of toluene (10 ml) and methanol (2.5 ml) at 0 °C under argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in ethyl acetate (150 ml), washed with saturated sodium hydrogen carbonate (100 ml), dilute hydrochloric acid (100 ml), brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure to give 0.65 g of ester as a yellow oil.

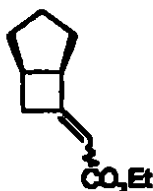
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.66 (3H, s), 2.83 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.57 (1H, d), 2.49 (1H, d), 2.15 (1H, m), 1.94-1.78 (3H, m), 1.72-1.06 (8H, m), 1.43 (9H, s).

1149
50**PREPARATION 29****[(1R,6R,7SR)-7-(2-Methoxy-2-oxoethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid**

- 5 Trifluoroacetic acid (3 ml) was added dropwise to a stirring solution of the ester of preparation 28 (0.65 g, 2.19 mmol) in dichloromethane (9 ml) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 16 hours. The mixture was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and then extracted with ethyl acetate (50 ml). The aqueous
- 10 layer was acidified to pH 4 with dilute hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate (2 x 50 ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (SiO₂, 6:4 heptane/ethyl acetate) to give 0.47 g of acid as a yellow oil.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.67 (3H, s), 2.84 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.66 (1H, d), 2.49 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.95-1.81 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.55-1.30 (5H, m), 1.07 (1H, m).

PREPARATION 30

- 20 **Ethyl (2E)-(1R,5R)-bicyclo[3.2.0]hept-6-ylidene acetate/ ethyl (2Z)-(1R,5R)-bicyclo[3.2.0]hept-6-ylidene acetate**



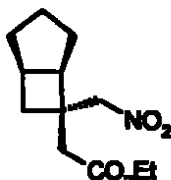
- 25 A solution of triethylphosphonoacetate (53.4g; 238.3mmol) in THF (25mL) was added to a suspension of 60% sodium hydride dispersion (9.53g;

238.3mmol) in THF (75mL) maintaining the temperature between 5-15°C. A solution of (1R,5R)-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (preparation 1A) (25g, 226.9mmol) in THF (150ml) was added maintaining the temperature between 5-15°C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes then water (100mL) added. The phases were separated and the organic layer containing the title compound was used directly in the next step.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.55 (1H, d), 4.15 (2H, q), 3.40 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.55 (1H, m), 1.8-1.5 (5H, m), 1.30 (3H, t).

10 PREPARATION 31

Ethyl (1R,5R,6S)-[6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetate

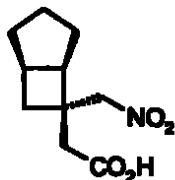


15 The THF solution of the compound of preparation 30 (assuming 40.9g of compound in a total volume of 225mL) was diluted with THF (270ml). TBAF.3H₂O (93.1g; 295.0mmol) and MeNO₂ (453.9mmol) were added and the solution heated at reflux for 4 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. Toluene (330mL) was added and the biphasic mixture washed with water (165mL), 2M aq. HCl (165mL + 100mL) and then further water (165mL). The product-containing toluene layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a red/brown oil (90% (over 2 steps)).

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.80 (2H, m), 4.15 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.9-1.4 (7H,m), 1.25 (3H, t).

PREPARATION 32

(1R,5R,6S)-[6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid

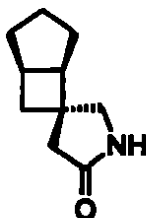


A solution of the nitro ester of preparation 31 (200g; 828.9mmol) in THF
5 (1.0L) was combined with 2M aq. NaOH (1.04L; 2.08mol) and stirred at ambient
temperature for 18 hours. The biphasic mixture was diluted with toluene (500mL)
and the layers separated. The aqueous was adjusted to pH 1-3 with conc. aq. HCl
and extracted with CH₂Cl₂ (1.0L + 600mL). The combined product-containing
CH₂Cl₂ layers were concentrated under reduced pressure to yield the title
10 compound as an orange oil, which set to a solid (163.4g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.80 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.60 (3H, m), 2.20
(1H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.6-1.4(4H, m).

PREPARATION 33

15 (1R,5RS,6SR)-Spiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,3'-pyrrolidin]-5'-one



The nitroester of preparation 31 (13.0g, 53.9 mmol) was shaken in
methanol (125 ml) at 25 °C over Nickel sponge catalyst under an atmosphere of
20 hydrogen gas at 345 kPa (50 p.s.i.). After 24 hrs the catalyst was removed by
filtration through Arbocel and the solvent evaporated under reduced pressure. The
residue was then chromatographed (SiO₂, ethyl acetate) to give the lactam (4.76
g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (1H, br. s), 3.40 (2H, s), 2.79-2.70 (1H, m), 2.54-2.47 (1H, m), 2.32 (1H, d), 2.12 (1H, t), 2.03 (1H, d), 1.86-1.60 (3H, m), 1.57-1.38 (4H, m).

Microanalysis: Found: C, 72.48; H, 9.15; N, 8.43. C₁₀H₁₅NO requires C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48%.
[α]_D -28.4° (25°C)

Pharmaceutical Composition Examples

10 In the following Examples, the active compound can be any compound of formula I-XXV and/or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

(i) Tablet compositions

15

The following compositions A and B can be prepared by wet granulation of ingredients (a) to (c) and (a) to (d) with a solution of povidone, followed by addition of the magnesium stearate and compression.

20 Composition A

	<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
(a) Active ingredient	250	250
(b) Lactose B.P.	210	26
(c) Sodium Starch Glycollate	20	12
25 (d) Povidone B.P.	15	9
(e) Magnesium Stearate	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

Composition B

	<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
30 (a) Active ingredient	250	250

1/24

52

75

	(b) Lactose	150	150	-
	(c) Avicel PH 101	60	60	26
	(d) Sodium Starch Glycollate	20	20	12
	(e) Povidone B.P.	15	15	9
5	(f) Magnesium Stearate	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>3</u>
		500		300

Composition C

		<u>mg/tablet</u>
10	Active ingredient	100
	Lactose	200
	Starch	50
	Povidone	5
	Magnesium Stearate	<u>4</u>
15		359

The following compositions D and E can be prepared by direct compression of the admixed ingredients. The lactose used in formulation E is of the direct compression type.

20

Composition D

		<u>mg/tablet</u>
	Active ingredient	250
25	Magnesium Stearate	4
	Pregelatinised Starch NF15	<u>146</u>
		400

Composition E

		<u>mg/tablet</u>
30	Active ingredient	250
	Magnesium Stearate	5

Lactose	145
Avicel	<u>100</u>
	500

5

Composition F (Controlled release composition)

	<u>mg/tablet</u>
(a) Active ingredient	500
(b) Hydroxypropylmethylcellulose 10 (Methocel K4M Premium)	112
(c) Lactose B.P.	53
(d) Povidone B.P.C.	28
(e) Magnesium Stearate	<u>7</u>
	700

15

The composition can be prepared by wet granulation of ingredients (a) to (c) with a solution of povidone, followed by addition of the magnesium stearate and compression.

20 **Composition G (Enteric-coated tablet)**

Enteric-coated tablets of Composition C can be prepared by coating the tablets with 25mg/tablet of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, or anionic
25 polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

30

152
53

Composition H (Enteric-coated controlled release tablet)

Enteric-coated tablets of Composition F can be prepared by coating the tablets with 50mg/tablet of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate,

- 5 polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl- cellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl
- 10 citrate and triacetin.

(ii) Capsule compositions

15 Composition A

Capsules can be prepared by admixing the ingredients of Composition D above and filling two-part hard gelatin capsules with the resulting mixture. Composition B (infra) may be prepared in a similar manner.

20

Composition B

	<u>mg/capsule</u>
(a) Active ingredient	250
25 (b) Lactose B.P.	143
(c) Sodium Starch Glycollate	25
(d) Magnesium Stearate	<u>2</u>
	420

30 Composition C

mg/capsule

(a)	Active ingredient	250
(b)	Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
		600

5

Capsules can be prepared by melting the Macrogol 4000 BP, dispersing the active ingredient in the melt and filling two-part hard gelatin capsules therewith.

Composition D

10

mg/capsule

Active ingredient	250
Lecithin	100
Arachis Oil	<u>100</u>
	450

15

Capsules can be prepared by dispersing the active ingredient in the lecithin and arachis oil and filling soft, elastic gelatin capsules with the dispersion.

Composition E (Controlled release capsule)

20

mg/capsule

(a)	Active ingredient	250
(b)	Microcrystalline Cellulose	125
(c)	Lactose BP	125
(d)	Ethyl Cellulose	<u>13</u>
		513

25

The controlled release capsule formulation can be prepared by extruding mixed ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried pellets are coated with a release controlling membrane (d) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

30

153
54

Composition F (Enteric capsule)

		<u>mg/capsule</u>
	(a) Active ingredient	250
5	(b) Microcrystalline Cellulose	125
	(c) Lactose BP	125
	(d) Cellulose Acetate Phthalate	50
	(e) Diethyl Phthalat	<u>5</u>
		555

10

The enteric capsule composition can be prepared by extruding mixed ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried pellets are coated with an enteric membrane (d) containing a plasticizer (e) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

15

Composition G (Enteric-coated controlled release capsule)

20

Enteric capsules of Composition E can be prepared by coating the controlled-release pellets with 50mg/capsule of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) or a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

25

(iii) Intravenous injection composition

30	Active ingredient	0.200g
	Sterile, pyrogen-free phosphate buffer (pH 9.0) to	10 ml

5 The active ingredient is dissolved in most of the phosphate buffer at 35-40° C, then made up to volume and filtered through a sterile micropore filter into sterile 10 ml glass vials (Type 1) which are sealed with sterile closures and overseals.

(iv) Intramuscular injection composition

	Active ingredient	0.20 g
10	Benzyl Alcohol	0.10 g
	Glycofurol 75	1.45 g
	Water for Injection q.s. to	3.00 ml

15 The active ingredient is dissolved in the glycofurol. The benzyl alcohol is then added and dissolved, and water added to 3 ml. The mixture is then filtered through a sterile micropore filter and sealed in sterile 3 ml glass vials (Type 1).

(v) Syrup composition

20	Active ingredient	0.25g
	Sorbitol Solution	1.50g
	Glycerol	1.00g
	Sodium Benzoate	0.005g
	Flavour . . .	0.0125ml
25	Purified Water q.s. to	5.0ml

30 The sodium benzoate is dissolved in a portion of the purified water and the sorbitol solution added. The active ingredient is added and dissolved. The resulting solution is mixed with the glycerol and then made up to the required volume with the purified water.

154
55

(vi) Suppository composition

	<u>mg/suppository</u>
Active ingredient	250
5 Hard Fat, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	1770
	2020

10 One-fifth of the Witepsol H15 is melted in a steam-jacketed pan at 45° C maximum. The active ingredient is sifted through a 200lm sieve and added to the molten base with mixing, using a Silverson fitted with a cutting head, until a smooth dispersion is achieved. Maintaining the mixture at 45° C, the remaining Witepsol H15 is added to the suspension which is stirred to ensure a homogenous mix. The entire suspension is then passed through a 250lm stainless steel screen and, with continuous stirring, allowed to cool to 40° C. At a temperature of 38-
15 40° C, 2.02g aliquots of the mixture are filled into suitable plastic moulds and the suppositories allowed to cool to room temperature.

(vii) Pessary composition

	<u>mg/pessary</u>
20 Active ingredient (63lm)	250
Anhydrous Dextrose	380
Potato Starch	363
Magnesium Stearate	<u>7</u>
	1000

25 The above ingredients are mixed directly and pessaries prepared by compression of the resulting mixture.

(viii) Transdermal composition

30 Active ingredient	200mg
----------------------	-------

Alcohol USP

0.1ml

Hydroxyethyl cellulose

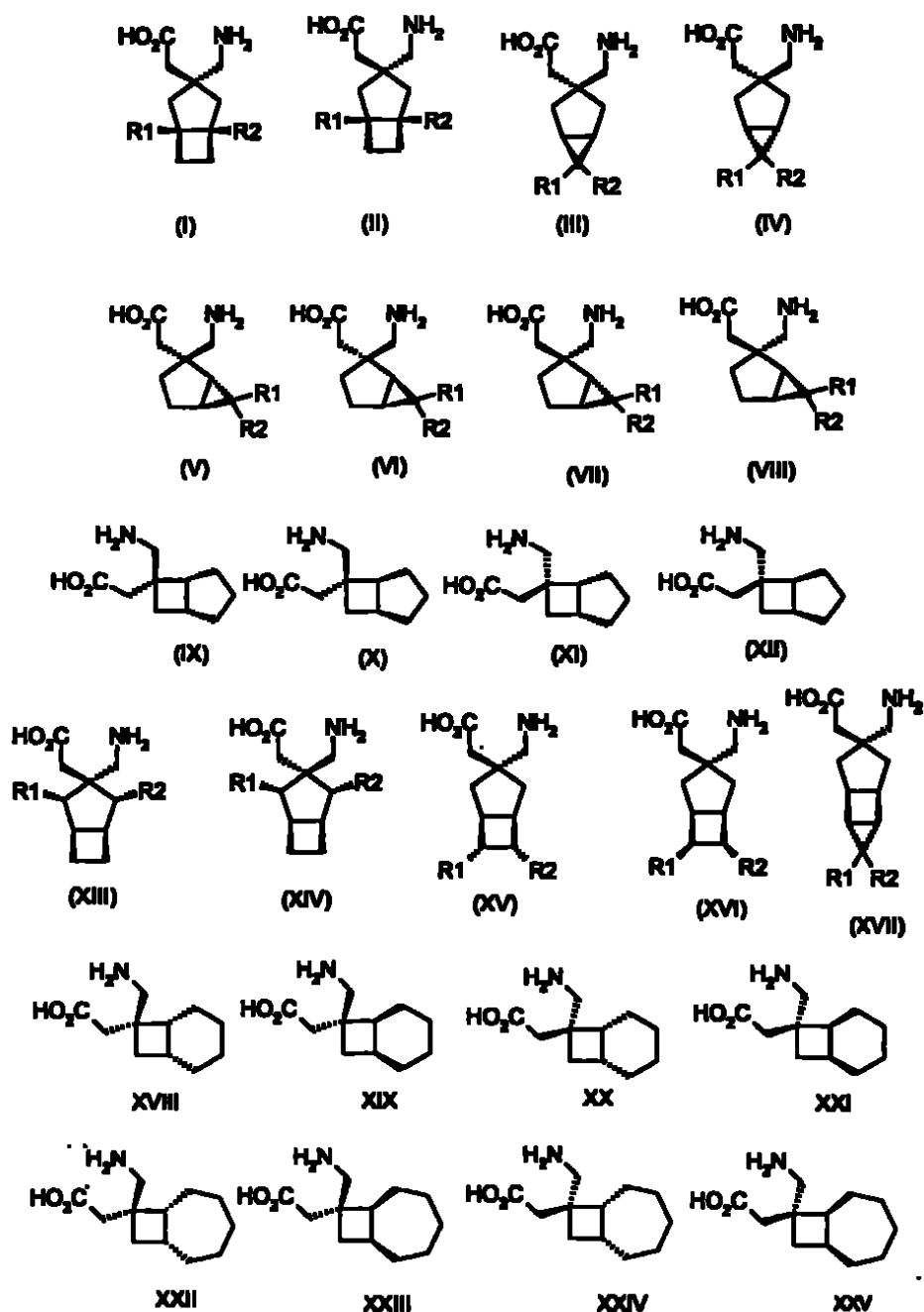
The active ingredient and alcohol USP are gelled with hydroxyethyl cellulose and
5 packed in a transdermal device with a surface area of 10cm².

Biological Data

The compound of examples 1 and 4 were tested in the radioligand binding assay
described herein and were found to have binding affinities of 46.8 and 600nM
10 respectively.

CLAIMS

1. A compound of any of the formulae I - XXV:



wherein R¹ and R² are each independently selected from hydrogen, straight or branched alkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of from 3-6 carbon atoms, phenyl and benzyl, subject to the proviso that except in the case of a tricyclooctane compound of formula (XVII) R¹ and R² are not

simultaneously hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; or a prodrug thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R¹ and R² both represent methyl.
3. A compound according to claim 1 or 2 or a salt, solvate or prodrug thereof, selected from:
- ((1R,5S)-3-Aminomethyl-1,5-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;
- ((1S,5R)-3-Aminomethyl-1,5-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;
- ((1R,5S)-3-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid;
- ((1S,5R)-3-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid;
- ((1S,2S,5R)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;
- ((1R,2S,5S)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;
- ((1S,2R,5R)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;
- ((1R,2R,5S)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic acid;
- ((1R,5R,6S)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
- ((1S,5S,6S)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
- ((1R,5R,6R)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
- ((1S,5S,6R)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
- cis-((1S,2R,4S,5R)-3-Aminomethyl-1,4-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;

156
57

trans-((1S,2R,4S,5R)-3-Aminomethyl-2,4-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;

((1S,5R,6S,7R)-3-Aminomethyl-6,7-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;

5 **((1S,5R,6R,7S)-3-Aminomethyl-6,7-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;**

((1R,2S,5S)-7-Aminomethyl-3,3-dimethyl-tricyclo[3.3.0.0]oct-7-yl)-acetic acid:

((1R,6R,7S)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;

10 **((1S,6S,7S)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;**

((1R,6R,7R)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;

((1S,6S,7R)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;

((1R,7R,8S)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;

((1S,7S,8S)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;

15 **((1R,7R,8R)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid; and**

((1S,7S,8R)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid.

4. **A compound according to any one of claims 1-3 or a salt, solvate or prodrug thereof, selected from:**

20 **[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;**

[(1S,5S,6R)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;

[(1RS,5RS,6RS)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;

[(1RS,6RS,7SR)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid; and

[(1RS,6RS,7RS)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid.

25

5. **A compound according to any one of claims 1-4 or a salt, solvate or prodrug thereof, which is [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid.**

6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 7. Use of a compound according to any one of claims 1-5 as a medicament.
8. A method for treating a disease selected from epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, irritable bowel syndrome, sleep disorders,
10 osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neuropathological disorders, visceral pain, functional bowel disorders, inflammatory bowel diseases, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5 to a mammal in need of said
15 treatment.
9. A method according to claim 7 where the disease is neuropathic pain.
10. Use of a compound as claimed in any of claims 1-5 in the manufacture of a
20 medicament for the treatment of a disease selected from epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, irritable bowel syndrome, sleep disorders, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neuropathological disorders, visceral pain, functional bowel disorders, inflammatory bowel diseases, pain
25 associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis.
11. Use according to claim 9 where the disease is neuropathic pain.
12. A process for the preparation of a compound according to any of claims 1-
30 5, comprising:

159
58

(i) Acid treatment of the corresponding isocyanate / alkyl of 1-6 carbon atoms carboxylic acid ester derivative;

(ii) Hydrolysis of the corresponding cyclic lactam;

5 (iii) Reduction of the corresponding nitro / acid derivative, which may be optionally unsaturated; or

(iv) Reduction of the corresponding nitro / benzyl or diphenylmethyl ester derivative, which may be optionally unsaturated.

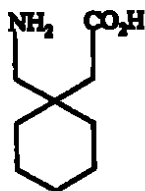
AMINOÁCIDOS BICÍCLICOS O TRICÍCLICOS CONDENSADOSCAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevos derivados cíclicos útiles como agentes farmacéuticos, a procedimientos para su producción, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para el tratamiento de las afecciones indicadas más adelante. También se refiere a cetonas bicíclicas y tricíclicas útiles como intermedios en la producción de los compuestos mencionados anteriormente.

10

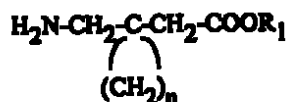
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La gabapentina (Neurontin®) es un agente anticonvulsivante que es útil en el tratamiento de la epilepsia y que, como se ha demostrado recientemente, es un tratamiento potencial para el dolor neurogénico. Es el ácido 1-(aminometil)-ciclohexilacético de fórmula estructural:



20

La gabapentina es uno de una serie de compuestos de fórmula

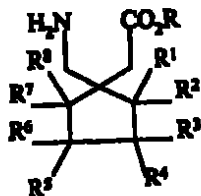


25

en la que R_1 es hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6. Estos compuestos se describen en el documento US-A-4024175 y en su patente divisional US-A-4087544. Sus usos descritos son: protección frente a los calambres 5 inducidos por tiosemicarbazida; protección frente a los calambres inducidos por cardiazol; las enfermedades cerebrales, epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia y traumatismos craneales; y mejora de las funciones cerebrales.

10 Los compuestos son útiles en pacientes geriátricos. Las descripciones de las dos patentes anteriores se incorporan en el presente documento como referencia.

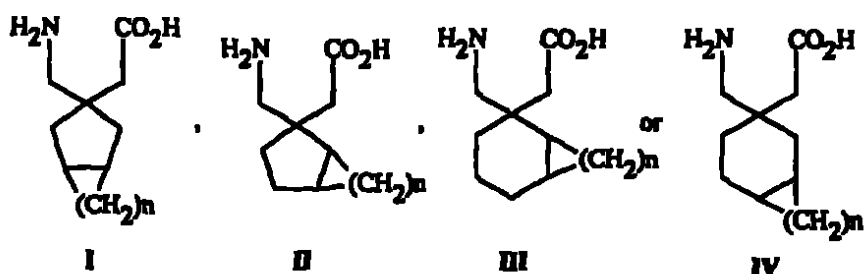
El documento WO 99/21824, cuya descripción también se incorpora como referencia, describe aminoácidos cíclicos 15 adicionales que son útiles en el tratamiento de la epilepsia, ataques de debilidad, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos neurológicos, trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable (IBS), e 20 inflamación, especialmente artritis. Los compuestos descritos incluyen los de fórmula:



1/60
61

y sales de los mismos, en la que: R es hidrógeno o un alquilo inferior; y cada uno de R^1 a R^8 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, fenilo, bencilo, flúor, 5 cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, amino, aminometilo, trifluorometilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$, o $-\text{OR}^{15}$, siendo R^{15} un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, fenilo o bencilo, y sin que R^1 a R^8 sean hidrógeno simultáneamente.

10 La publicación de la solicitud de patente internacional No. WO0128978, que corresponde a la solicitud de patente de Estados Unidos No. US 60/160725, describe una serie de nuevos aminoácidos bicíclicos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos de fórmula:



1/61
62

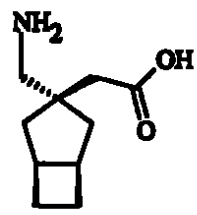
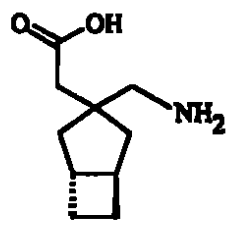
en la que n es un número entero de 1 a 4, hay estereocentros y cada centro puede ser independientemente R o S, siendo los compuestos preferidos los de las Fórmulas I-IV anteriores en las que n es un número entero de 2 a 4.

5 Los compuestos se describen como agentes útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo la epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos neuropatológicos y

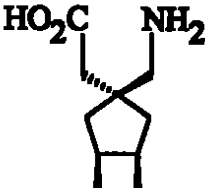
10 trastornos del sueño. Ciertos compuestos descritos en esa patente tienen una alta actividad, según lo estimado en un ensayo de unión a radioligandos usando [^3H]gabapentina y la subunidad $\alpha_2\delta$ derivada de tejido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R.,

15 Woodruff G.N., *J. Biol. Chem.*, 1996; 271:5879-5776). En la siguiente tabla se presentan los resultados para algunos de los compuestos:

1/62
63

TABLA 1		
Compuesto	Estructura	Afinidad de unión a $\alpha_2\delta$ (μM)
Ácido (1 α ,3 α ,5 α) (3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético		0,038
Ácido (+/-)-(1 α ,5 β) (3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético		2,86

1/63
64

Ácido ((1 α , 3 β , 5 α) (3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético		0,332
--	--	-------

La solicitud de patente número EP 01400214.1 describe el uso de compuestos de fórmula I a IV anteriores para prevenir y tratar el dolor visceral y trastornos 5 gastrointestinales.

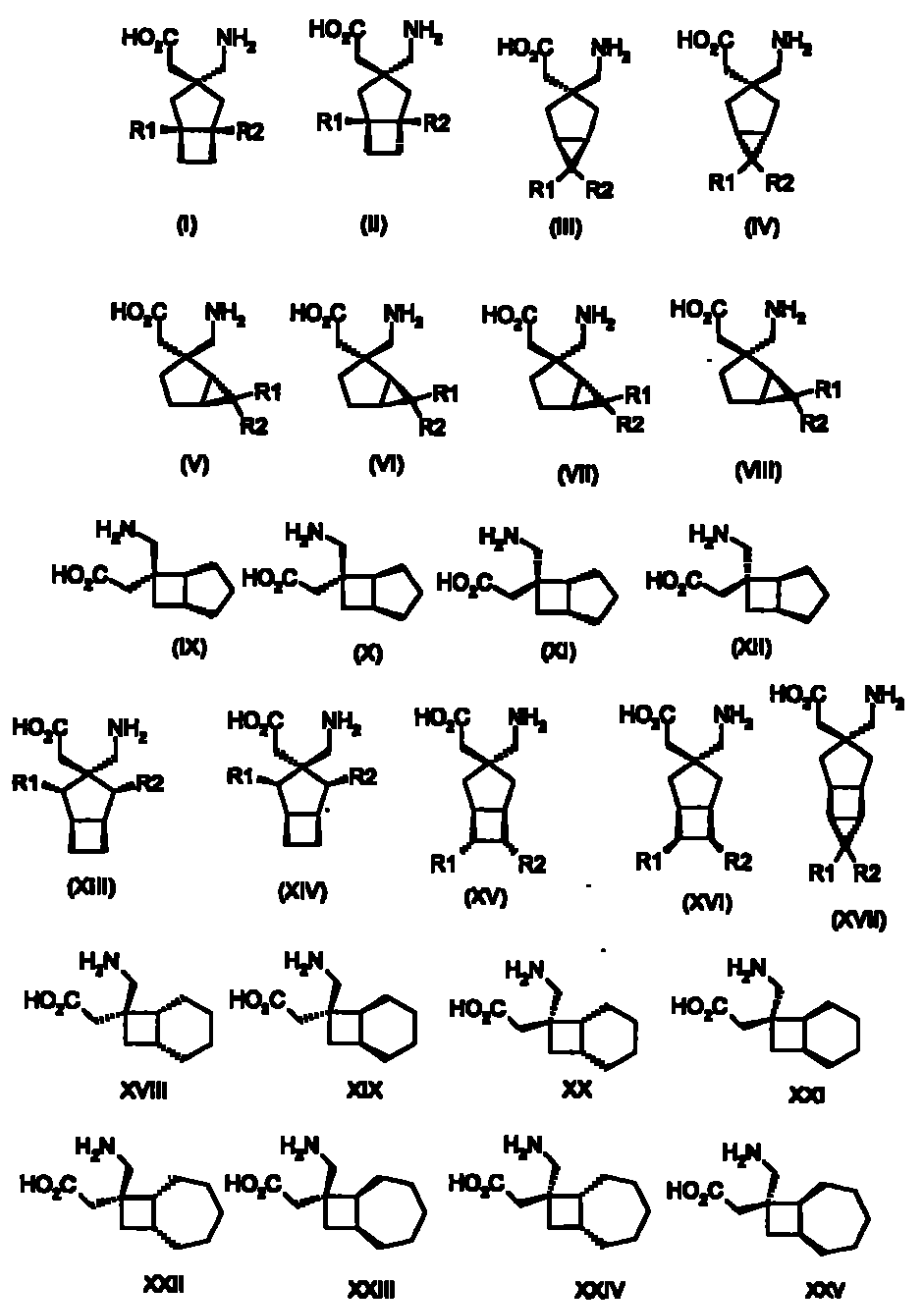
SUMARIO DE LA INVENCION

Ciertos análogos de los compuestos anteriores que derivan, por ejemplo, del ácido 1-(aminometil)-ciclopentanoacético por fusión de un anillo de 3 ó 4 10 miembros con el anillo de ciclopentano y que están sustituidos con uno o más sustituyentes, presentan una similar actividad alta. También presentan alta actividad aminoácidos basados en biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[4.2.0]octano y biciclo[5.2.0]nonano, en los que los 15 restos amino y carboxilo están unidos a uno de los átomos del anillo de cuatro miembros.

La presente invención proporciona análogos de

1/64
65

aminoácidos bicíclicos y sus derivados, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo la epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia, trastornos 5 craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide y trastornos neuropatológicos. Los compuestos proporcionados también pueden ser útiles en el tratamiento del dolor visceral, 10 trastornos digestivos funcionales, tales como el reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable y síndrome de dolor abdominal funcional, y enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, y otros 15 tipos de dolor visceral asociados con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis. También pueden usarse para el tratamiento del síndrome premenstrual. Son compuestos de cualquiera de las siguientes fórmulas generales:



1/66
67

en las que cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo y bencilo, con la condición de que, excepto 5 en el caso de un compuesto de triciclooctano de fórmula (XVII), R^1 y R^2 no sean simultáneamente hidrógeno.

Son compuestos adecuados (incluyendo las sales, solvatos y profármacos de los mismos):

Ácido ((1R, 5S)-3-aminometil-1,5-dimetil-
10 biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido ((1S, 5R)-3-aminometil-1,5-dimetil-
biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido ((1R, 5S)-3-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

15 Ácido ((1S, 5R)-3-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

Ácido ((1S, 2S, 5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1R, 2S, 5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-
20 biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1S, 2R, 5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1R, 2R, 5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

1/6/7
68

- Ácido ((1R, 5R, 6S)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-il)acético;
- Ácido ((1S, 5S, 6S)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-il)acético;
- 5 Ácido ((1R, 5R, 6R)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-il)acético;
- Ácido ((1S, 5S, 6R)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-il)acético;
- Ácido *cis*-((1S, 2R, 4S, 5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-10 biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;
- Ácido *trans*-((1S, 2R, 4S, 5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;
- Ácido ((1S, 5R, 6S, 7R)-3-aminometil-6,7-dimetil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;
- 15 Ácido ((1S, 5R, 6R, 7S)-3-aminometil-6,7-dimetil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;
- Ácido ((1R, 2S, 5S)-7-aminometil-3,3-dimetil-triciclo[3.3.0.0]oct-7-il)acético;
- Ácido ((1R, 6R, 7S)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-20 il)acético;
- Ácido ((1S, 6S, 7S)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;
- Ácido ((1R, 6R, 7R)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;

- Ácido ((1S, 6S, 7R)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;
- Ácido ((1R, 7R, 8S)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético;
- 5 Ácido ((1S, 7S, 8S)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético;
- Ácido ((1R, 7R, 8R)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético; y
- Ácido ((1S, 7S, 8R)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)-
10 acético.

Son compuestos preferidos (incluyendo sales, solvatos y profármacos de los mismos):

- Ácido [(1R, 5R, 6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético;
- 15 Ácido [(1S, 5S, 6R)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético;
- Ácido [(1RS, 5RS, 6RS)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]-acético;
- Ácido [(1RS, 6RS, 7SR)-7-(aminometil)biciclo[4.2.0]oct-
20 7-il]acético; y
- Ácido [(1RS, 6RS, 7RS)-7-(aminometil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acético.

Un compuesto particularmente preferido (incluyendo las sales, solvatos y profármacos del mismo) es el ácido

1/6A
70

[(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético.

Los presentes compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, 5 incluyendo las formas hidratadas, que pueden contener sustituciones isotópicas (por ejemplo D2O, d6-acetona y d6-DMSO), son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen uno 10 o más centros quirales, y cada centro puede existir en la configuración R(D) o S(L). La presente invención incluye todas las formas enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. La separación de los diastereoisómeros o isómeros *cis* y *trans* puede conseguirse 15 por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la invención o de una sal o derivado adecuados del mismo. Un enantiómero individual de un compuesto de la invención también puede 20 prepararse a partir del correspondiente intermedio ópticamente puro o por resolución, tal como por H.P.L.C del correspondiente racemato usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del

1/20
71

correspondiente racemato con un ácido o base adecuado ópticamente activos, según sea apropiado.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una variación en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos el tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad.

72

Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación 5 reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de esta invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales 10 tales como los procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas más adelante en los Ejemplos y Preparaciones en este documento, usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Como los aminoácidos son anfóteros, las sales 15 farmacológicamente compatibles pueden ser sales de ácidos o bases, orgánicos o inorgánicos, no tóxicos, apropiados. Son sales de adición de ácidos adecuadas las sales clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, 20 fosfato ácido, acetato, fumarato, aspartato, besilato, bicarbonato/carbonato, camsilato, D y L-lactato, D- y T-tartrato, edisilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato,

1/12
73

malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, 5 magnesio, cinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina. También pueden prepararse sales con iones amonio cuaternarios, por ejemplo, con el ion tetrametilamonio. Los compuestos de la invención también 10 pueden formarse como un ion bipolar.

Una sal adecuada de los compuestos de la presente invención es la sal clorhidrato. Para una revisión de sales adecuadas, véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, (1977).

15 Dentro del presente alcance de los compuestos de la invención también se incluyen los polimorfos de los mismos.

En el alcance de la presente invención se incluyen los profármacos de los compuestos anteriores. La eficacia de un fármaco administrado por vía oral depende del transporte 20 eficaz del fármaco a través del epitelio de la mucosa y de su estabilidad en la circulación enterohepática. Los fármacos que son eficaces por administración parenteral pero menos eficaces por vía oral, o cuya semivida en plasma se considera demasiado corta, pueden modificarse

1/23
24

químicamente para transformarse en una forma de profármaco. Un profármaco es un fármaco que se ha modificado químicamente y puede ser biológicamente inactivo en su sitio de acción, pero que puede degradarse o modificarse 5 por uno o más procesos enzimáticos o por otros procesos in vivo, produciendo la forma bioactiva parental. Este fármaco modificado químicamente, o profármaco, debe tener un perfil farmacocinético diferente al del compuesto parental, permitiendo una absorción más fácil a través del epitelio 10 de la mucosa, una mejor formulación de sales y/o solubilidad, y mejor estabilidad sistémica (por ejemplo, por un aumento de la semivida en plasma). Estas modificaciones químicas pueden ser:

(1) Derivados éster o amida que pueden escindirse, por 15 ejemplo, por esterasas o lipasas. En el caso de los derivados éster, el éster deriva del resto de ácido carboxílico de la molécula de fármaco mediante medios conocidos. En el caso de los derivados amida, la amida puede derivar del resto de ácido carboxílico o del 20 resto amina de la molécula de fármaco mediante los medios conocidos.

(2) Péptidos que pueden ser reconocidos por proteinasas específicas o no específicas. Se puede acoplar un péptido a la molécula de fármaco por medio de la

11/7/75

formación de un enlace amida con el resto de amina o de ácido carboxílico de la molécula de fármaco, mediante medios conocidos.

(3) Derivados que se acumulan en un sitio de acción por medio de selección de membrana de una forma del profármaco o de una forma modificada del profármaco.

(4) Cualquier combinación de 1 a 3.

Además, los especialistas en la técnica apreciarán que ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "prorestos", por ejemplo, como se describe en "Design of Prodrugs" der H. Bundgaard (Elsevier) (1985), pueden situarse en las funcionalidades apropiadas, cuando tales funcionalidades también están presentes en compuestos de la invención, para formar un "profármaco". Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados protegidos, y los profármacos, de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

La investigación ha demostrado que la absorción oral de ciertos fármacos puede aumentarse mediante la preparación de sales cuaternarias "blandas". La sal cuaternaria se denomina sal cuaternaria "blanda" ya que, a diferencia de las sales cuaternarias normales, por ejemplo

$R-N^+(CH_3)_3$, puede liberar el fármaco activo por hidrólisis. Las sales cuaternarias "blandas" tienen propiedades físicas útiles en comparación con el fármaco básico o sus sales. La solubilidad en agua puede ser mayor en comparación con 5 otras sales tales como el clorhidrato, pero, lo que es más importante, puede haber un aumento de la absorción del fármaco en el intestino. El aumento de la absorción probablemente se debe al hecho de que la sal cuaternaria "blanda" tiene propiedades tensioactivas y es capaz de 10 formar micelas y pares de iones no ionizados con los ácidos biliares, etc., que son capaces de atravesar el epitelio intestinal de forma más eficaz. El profármaco, después de la absorción, se hidroliza rápidamente con la liberación del fármaco parental activo.

15 Los ésteres aminoacilglicólicos y aminoacil lácticos son profármacos de aminoácidos conocidos (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, (1980): 433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos puede esterificarse mediante medios conocidos. En la técnica se conocen los profármacos 20 y fármacos blandos (Palomino E., *Drugs of the Future*, (1990); 15(4):361-368). Las dos últimas citas se incorporan en el presente documento como referencia.

La invención también se refiere al uso terapéutico de los presentes compuestos como agentes para tratar o aliviar

1/76
77

los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Tales trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral 5 amiotrófica. La presente invención también incluye el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos conocidos como lesiones cerebrales agudas. Estos incluyen, pero sin limitación: apoplejía, traumatismos craneales y asfixia. La apoplejía se refiere a una enfermedad vascular cerebral y 10 también puede denominarse accidente vascular cerebral (CVA), e incluye la apoplejía tromboembólica aguda. La apoplejía incluye la isquemia tanto focal como global. También se incluyen los ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares cerebrales que se 15 acompañan de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares pueden aparecer en un paciente sometido específicamente a endarterectomía de la carótida o a otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares en general, o a procedimientos diagnósticos vasculares, incluyendo la 20 angiografía cerebral y similares. Otros incidentes son los traumatismos craneales, traumatismos de la médula espinal o lesiones producidas por anoxia general, hipoxia, hipoglucemia o hipotensión, así como lesiones similares observadas durante los procesos de embolia, hiperperfusión

1/77
78

e hipoxia. La presente invención sería útil en una serie de incidentes, por ejemplo, durante una cirugía de bypass cardíaco, en incidentes de hemorragia intracraneal, en la asfixia perinatal, en un paro cardíaco y en estados 5 epilépticos.

Un médico experto podrá determinar la situación apropiada en la que los sujetos son susceptibles o están en riesgo de, por ejemplo una apoplejía, así como sufriendo una apoplejía, para una administración mediante los 10 procedimientos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento del dolor agudo y crónico. El dolor agudo normalmente es de corta duración y está asociado con una hiperactividad del sistema nervioso simpático. Son ejemplos 15 el dolor postoperatorio, tal como el que sigue a una extracción dental, la migraña, dolores de cabeza, la neuralgia del trigémino y la alodinia. El dolor crónico normalmente se define como el dolor que persiste durante un período de 3 a 6 meses, e incluye dolores somatogénicos y 20 dolores psicogénicos. Los ejemplos de dolor crónico incluyen el dolor asociado con trastornos musculoesqueléticos tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular y

1/18
79

trastornos periarticulares, y el dolor asociado con el
cáncer, con una neuropatía periférica y con la neuralgia
postherpética. Otro dolor es el nociceptivo. También otros
dolores se deben a lesiones o a infecciones de los nervios
5 sensitivos periféricos. Éste tipo de dolor incluye, pero
sin limitación, el dolor debido a traumatismos de nervios
periféricos, infección por virus herpes, diabetes mellitus,
causalgia, avulsión del plexo braquial, neuromas,
amputación de miembros y vasculitis. El dolor neuropático
10 también se debe a las lesiones nerviosas por alcoholismo
crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia
humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas.
El dolor neuropático incluye, pero sin limitación, el dolor
causado por lesiones en nervios, tales como, por ejemplo,
15 el dolor diabético. El dolor psicógeno es el que aparece
sin un origen orgánico, tal como el dolor lumbar, el dolor
facial atípico y el dolor de cabeza crónico. Otros tipos de
dolor son: dolor inflamatorio, dolor osteoartrítico,
neuralgia del trigémino, dolor del cáncer, neuropatía
20 diabética, síndrome de piernas inquietas, neuralgia
herpética y postherpética aguda, causalgia, avulsión del
plexo braquial, neuralgia occipital, gota, miembro
fantasma, quemaduras y otras formas de neuralgia, y
síndrome de dolor neuropático e idiopático.

Es de esperar que los compuestos de la invención también sean útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser el resultado de una enfermedad orgánica, secundaria al estrés asociado con una pérdida personal, o de origen idiopático. Hay una fuerte tendencia a la aparición familiar de algunas formas de depresión, lo que sugiere una causa mecánica de al menos algunas formas de depresión. El diagnóstico de la depresión se realiza principalmente por medio de la cuantificación de alteraciones en el estado de ánimo de los pacientes. Estas evaluaciones del estado de ánimo generalmente se realizan por un médico o se cuantifican por un neuropsicólogo usando escalas de evaluación validadas, tales como la escala Hamilton de evaluación de la depresión o la escala breve de evaluación psiquiátrica. Se han desarrollado muchas otras escalas para cuantificar y medir el grado de alteraciones del estado de ánimo en pacientes con depresión, tales como insomnio, dificultad de concentración, falta de energía, y sensaciones de inutilidad y culpa. Los patrones para el diagnóstico de la depresión, así como para todos los diagnósticos psiquiátricos se recogen en "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (Cuarta edición), denominado manual DSM-IV-R, publicado por "American Psychiatric Association", (1994).

1/80
81

Es de esperar que los compuestos de la invención también sean útiles en el tratamiento del dolor visceral y de los trastornos gastrointestinales. Las vísceras incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen 5 los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) más comunes incluyen los trastornos funcionales del intestino 10 (FBD) y las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia serie de estados patológicos que actualmente sólo se controlan moderadamente, incluyendo - en los FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino 15 irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y - en los IBD, la enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, y todos producen regularmente dolor visceral. Recientemente se ha demostrado que en estas patologías, en particular, en el síndrome del intestino 20 irritable y en la dispepsia, que el umbral del dolor visceral está reducido, lo que indica una hipersensibilidad visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

1/81
82

Se sabe que escasos fármacos actúan selectivamente sobre la hipersensibilidad asociada con los trastornos GI (Farthing M.J., (1998) Drugs 56:11-21). Los tratamientos disponibles del dolor están dentro de dos categorías 5 principales: (1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos, usados para tratar el dolor leve, pero cuyo uso terapéutico está limitado por los efectos GI adversos (erosión gástrica, formación de úlceras pépticas e inflamación del duodeno y colon); (2) morfina y opiáceos relacionados, 10 usados para tratar el dolor de moderado a severo, pero cuyo uso terapéutico está limitado por los efectos secundarios indeseables que incluyen estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia y abuso potencial.

También es de esperar que los compuestos de la 15 presente invención sean útiles en el tratamiento de la ansiedad y del pánico, como se demuestra por medio de los procedimientos farmacológicos convencionales.

De esta forma, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto 20 seleccionado entre la fórmula (I)-(XXV) como un medicamento.

Como otro aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto seleccionado entre la fórmula (I)-(XXV) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una

1/82
83

enfermedad seleccionada entre epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño, 5 osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, dolor visceral, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

10 Como aspecto alternativo, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad seleccionada entre epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, síndrome del intestino irritable, 15 trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, dolor visceral, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis, que comprende administrar 20 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre las fórmula (I)-(XXV) a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

La actividad biológica de los compuestos de la invención puede medirse en ensayos de unión de

radioligandos usando [³H]gabapentina y la subunidad $\alpha_2\delta$ derivada de tejido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., *J. Biol. Chem.*, (1996); 271: 5879-5776). Los resultados 5 pueden expresarse en términos de afinidad de unión a $\alpha_2\delta$ μ M o nM.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación, bien separadamente, simultánea o bien secuencialmente, con uno o más agentes 10 farmacológicamente activos distintos. Los agentes adecuados, particularmente para el tratamiento del dolor, incluyen:

(i) analgésicos opiáceos, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, 15 levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;

20 (ii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico,

~~1/8/81~~
85

ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, zomepiraco y sus sales farmacéuticamente aceptables;

5 (iii) sedantes de barbituratos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamital, tiopental y sus sales
10 farmacéuticamente aceptables;

(iv) benzodiacepinas que tienen una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam y sus sales farmacéuticamente
15 aceptables;

(v) antagonistas de H_1 que tienen una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina, clorciclizina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

20 (vi) diversos sedantes, tales como glutetimida, meprobamato, metacualona, dicloralfenazona y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(vii) relajantes del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona,

1/65
86

- ciclobenzaprina, metocarbamol, orfrenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (viii) antagonistas del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) y su metabolito dextrorfano, ketamina, memantina, pirroloquinolina quinona y ácido *cis*-4-(fosfonometil)-2-piperidinocarboxílico, y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (ix) compuestos alfa-adrenérgicos activos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- (x) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina y nortriptilina;
- (xi) anticonvulsivos, por ejemplo, carbamacepina, gabapentina, pregabalina y valproato;
- (xii) inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina;
- (xiii) inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina-noradrenalina, por ejemplo, milnacipran, venlafaxina y duloxetina;
- (xiv) inhibidores de la recaptación de noradrenalina, por

1/66
8+

ejemplo, reboksetina;

- (xv) antagonistas de taquiquininas (NK), particularmente de la NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, los antagonistas (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridina-6,13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S)
- (xvi) antagonistas muscarínicos, por ejemplo, oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio y darifenacina;
- (xvii) inhibidores de PDEV tales como sildenafil, vardenafil y Cialis (Marca Comercial);
- (xviii) inhibidores de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
- (xix) Inhibidores no selectivos de COX (preferiblemente con protección GI), por ejemplo, nitroflurbiprofeno (HCT-1026);
- (xx) analgésicos de carbón-alquitrán, en particular,

1/67
88

paracetamol;

(xxi)neurolépticos tales como el doperidol;

(xxii)agonistas del receptor Vanilloide, por ejemplo, la
resiniferatoxina;

5 (xviii)compuestos betaadrenérgicos tales como el
propanolol;

(xxiv) anestésicos locales tales como la mexiletina;

(xxv)corticosteroides tales como la dexametasona;

(xxvi)agonistas y antagonistas del receptor de serotonina;

10 (xxvii)analgésicos colinérgicos (nicotínicos); y

(xxviii)agentes diversos tales como el Tramadol®;

Las combinaciones de los compuestos de la presente
invención y otros agentes terapéuticos pueden administrarse
por separado, secuencial o simultáneamente. De esta manera,
15 la presente invención incluye un kit que comprende un
compuesto de fórmula (I)-(XXV), uno o más de otros agentes
terapéuticos, tales como los indicados anteriormente, y un
recipiente adecuado.

Los compuestos de la invención pueden administrarse
20 solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con uno
o más excipiente(s), diluyente(s) o vehículos farmacéuticos
adecuados seleccionados con respecto a la vía de
administración deseada y la práctica farmacéutica
convencional. Si es apropiado, pueden añadirse auxiliares.

Los auxiliares son conservantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes. El compuesto de la invención puede ser de liberación inmediata, retrasada, modificada, sostenida, en pulsos o controlada.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, pero sin limitación, por las siguientes vías: oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos, cápsulas, multi- y nanoparticulados, geles, películas (incluyendo muco-adhesivos), polvos, óvulos, elixires,
 10 pastillas (incluyendo las rellenas de líquido), masticables, soluciones, suspensiones y pulverizaciones. Los compuestos de la invención también pueden administrarse como formas de dosificación osmóticas, en forma de una dispersión de alta energía, o como partículas recubiertas o
 15 como una forma de dosificación de disolución rápida o de disgregación rápida como se describe en Ashley Publications, 2001 por Liang y Chen. Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos, liofilizados o secados por
 20 pulverización. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la invención pueden estar en una matriz hidrófila o hidrófoba, en un complejo de resina de intercambio iónico, en forma recubierta o no recubierta y en otros tipos como se describe en el documento US 6106864,

~~118~~
89

1/64
90

según se desee. Tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y 5 almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), manitol, disgregantes tales como almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 10 triglicéridos, hidroxipropilcelulosa (HPC), bentonita, sacarosa, sorbitol, gelatina y goma arábiga. Además, a las composiciones sólidas se les pueden añadir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, PEG y talco, o agentes 15 humectantes tales como lauril sulfato sódico. Además, pueden incluirse polímeros tales como carbohidratos, fosfolípidos y proteínas.

Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDF) pueden contener los siguientes 20 ingredientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aroma de menta, polietilenglicol,

1/10
91

sílice sin volátiles, dióxido de silicio, almidón glicolato
sódico, estearil fumarato sódico, sorbitol o xilitol. Los
términos dispersión o disolución, como se usan en este
documento para describir las FDDF, dependen de la
5 solubilidad del fármaco usado, es decir, cuando el fármaco
es insoluble, puede prepararse una forma de dosificación de
dispersión rápida, y cuando el fármaco es soluble puede
prepararse una forma de dosificación de disolución rápida.

Las formas de dosificación solidas tales como los
10 comprimidos, se fabrican por procedimientos convencionales,
por ejemplo, por compresión directa, por granulación en
húmedo, en seco o en estado fundido, congelación en estado
fundido y procesos de extrusión. Los núcleos de los
comprimidos, que pueden ser de una o de varias capas,
15 pueden recubrirse con recubrimientos apropiados conocidos
en la técnica.

En cápsulas tales como las de gelatina, almidón o HPMC
también pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo
similar como excipientes. Los excipientes preferidos a este
20 respecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de la
leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Pueden
emplearse como excipientes en cápsulas duras o blandas
tales como las cápsulas de gelatina composiciones líquidas.
Para suspensiones oleosas y aceitosas, soluciones, jarabes

y/o elixires, los compuestos de la invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como
5 agua, etanol, propilenglicol, metilcelulosa, ácido alginico o alginato sódico, glicerina, aceites, agentes hidrocoloides y combinaciones de los mismos. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos y excipientes pueden presentarse como un producto seco para
10 reconstituirse con agua o con otros vehículos adecuados antes del uso.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o soluciones acuosas de propilenglicol.
15 Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes
20 y espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden fabricarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa

11/92
93

sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraduodenal, 5 intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intraespinal o subcutánea, o pueden administrarse por infusión, técnicas de inyectoros sin aguja o de inyección de implantes. Para tal administración 10 parenteral, éstas se usan mejor en forma de una solución, suspensión o emulsión (o sistema que puede incluir micelas) acuosa estéril que puede contener otras sustancias conocidas en la técnica, por ejemplo, suficientes sales o carbohidratos tales como la glucosa, para hacer la solución 15 isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. Para algunas formas de administración parenteral, pueden usarse en forma de un sistema no acuoso estéril tal como los aceites fijos, incluyendo mono- o 20 diglicéridos, y los ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico. La preparación de las formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles, por ejemplo, la liofilización, se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los

~~142~~
94

especialistas en la técnica. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse antes del uso con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos).

5 Además, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. Se liberan convenientemente en la forma de un polvo seco (bien solos, como una mezcla por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien una partícula de
10 componentes mezclados, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol, de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrodinámica para producir una
15 pulverización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial] o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano
20 (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, otro hidrocarburo perfluorado tal como Perflubron (marca comercial) u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad

11/9/11
95

medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol (opcionalmente, etanol acuoso) o un agente
5 adecuado para la dispersión, solubilización o extensión de la liberación, y el propelente como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitan. Las cápsulas, blisters y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o HPMC) para uso en un inhalador o
10 insuflador, pueden formularse de manera que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio.

15 Antes del uso en una formulación en polvo seco o en una formulación en suspensión para inhalación, el compuesto de la invención se micronizará hasta un tamaño adecuado para liberación por inhalación (típicamente considerado como menor de 5 micrómetros). La micronización puede
20 conseguirse por una serie de procedimientos, por ejemplo, por trituración por chorro espiral, por trituración por chorro en lecho fluido, por el uso de la cristalización supercrítica de fluidos o por secado por pulverización.

Una formulación en solución adecuada para uso en un

1/85
96

atomizador que usa electrodinámica para producir una pulverización fina puede contener de 1 µg a 10 mg del compuesto de la invención por actuación, y el volumen de actuación puede variar de 1 a 100 µl. Una formulación 5 típica puede comprender un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Pueden usarse disolventes alternativos en lugar de propilenglicol, por ejemplo, glicerol o polietilenglicol.

Como alternativa, los compuestos de la invención 10 pueden administrarse tópicamente en la piel, mucosas, dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada, polvo fino, venda, espuma, película, parche cutáneo, placas de contacto, implantes, esponjas, fibras, vendajes, 15 microemulsiones y combinaciones de los mismos. Para tales aplicaciones, los compuestos de la invención pueden suspenderse o disolverse, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de 20 polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante, aceites fijos, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico; agua, monoestearato de sorbitan, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos,

97-1196

alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y alcoholes tales como el etanol. Como alternativa, pueden usarse potenciadores de la penetración. También pueden usarse los siguientes polímeros: carbohidratos, proteínas, 5 o fosfolípidos en forma de nanopartículas (tales como niosomas o liposomas) o suspendidos o disueltos. Además, pueden liberarse usando iontoforesis, electroporación, fonoforesis y sonoforesis.

Como alternativa, los compuestos de la invención 10 pueden administrarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de un supositorio u óvulo. También pueden administrarse por vía vaginal. Por ejemplo, estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres 15 de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad para liberar el fármaco.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía ocular. Para uso oftálmico, los 20 compuestos pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado. Puede añadirse un polímero, tal como ácido poliacrílico

reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa) o un polímero de heteropolisacárido (por ejemplo, goma de gelano). Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina o aceite mineral, incorporarse en implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles o colágeno) o no biodegradables (por ejemplo silicona), placas de contacto, 10 gotas o lentes, o liberarse por medio de sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Las formulaciones pueden combinarse opcionalmente con un conservante como el cloruro de benzalconio. Además, pueden liberarse usando iontoforesis. También pueden administrarse 15 en el oído usando, por ejemplo, pero sin limitación, gotas.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos que no son de inclusión con moléculas de fármacos. La 20 formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la

mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, 5 diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas usadas más comúnmente son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

El término "administrado" incluye la liberación 10 mediante técnicas virales o no virales. Los mecanismos de liberación viral incluyen, pero sin limitación, los vectores adenovirales, vectores virales asociados a adenovirus (AAV), vectores de virus del herpes, vectores retrovirales, vectores lentivirales y vectores 15 baculovirales. Los mecanismos de liberación no virales incluyen la transfección mediada por lípidos, liposomas, inmunoliposomas, lipofectina, anfífilos faciales catiónicos (CFA) y combinaciones de los mismos. Las vías para tales mecanismos de liberación incluyen, pero sin limitación, las 20 vías de las mucosas, nasal y oral, la parenteral, gastrointestinal, tópica y sublingual.

La preparación farmacéutica preferiblemente está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen

cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos 5 envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser un número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis 10 unitaria se puede variar o ajustar de 0,1 mg a 1 g de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. En el uso médico, el fármaco puede administrarse tres veces al día, por ejemplo, en forma de cápsulas de 100 ó 300 mg. En el uso terapéutico, los 15 compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de esta invención se administran a la dosis inicial de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg al día. Se prefiere un intervalo de dosificación diario de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg. Sin 20 embargo, las dosis pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se emplee. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Generalmente, el

~~1/100~~
101

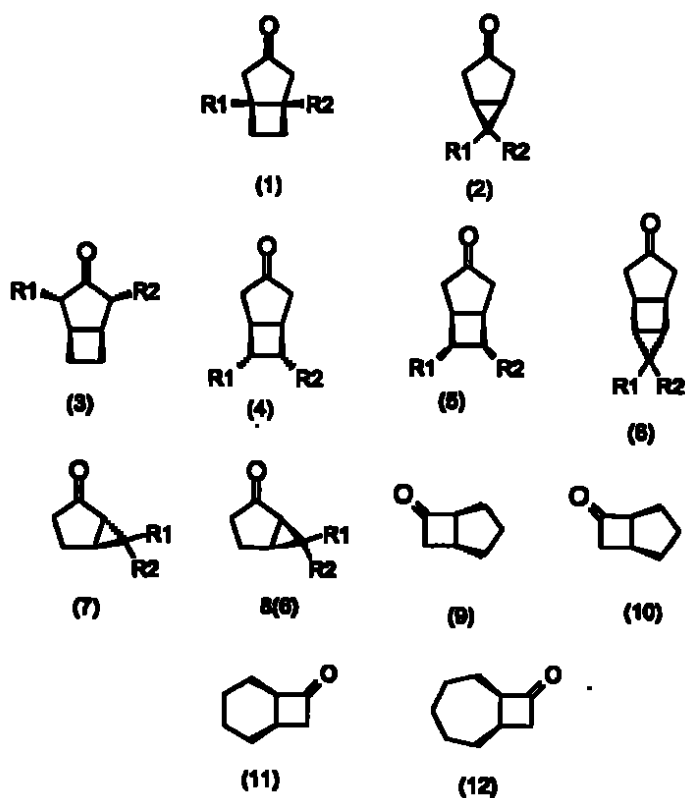
tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. Por 5 motivos de conveniencia, si se desea, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, si se desea, también puede contener uno o más 10 agentes terapéuticos compatibles. En particular, la composición puede combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del dolor, tales como los indicados anteriormente. De esta forma, la presente invención presenta una composición farmacéutica que 15 comprende un compuesto seleccionado entre las fórmulas (I)-(XXV), uno o más de otros agentes farmacológicamente activos distintos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

20 Los compuestos anteriores pueden sintetizarse a partir de las cetonas (1) - (12) mostradas a continuación, en las que R^1 y R^2 tienen los mismos significados indicados anteriormente:

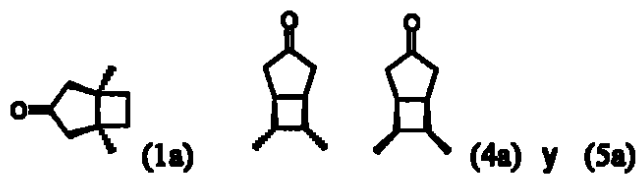
1101
102



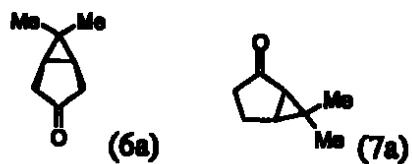
Se cree que los intermedios de fórmulas (1) a (6) anteriores son nuevos y constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Las cetonas intermedias 5 particularmente adecuadas de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre:

102
103

45



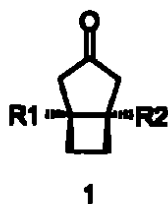
5



A continuación se presentan diversos procedimientos
10 para sintetizar las cetonas anteriores:

A. Síntesis de Cetonas 1-12

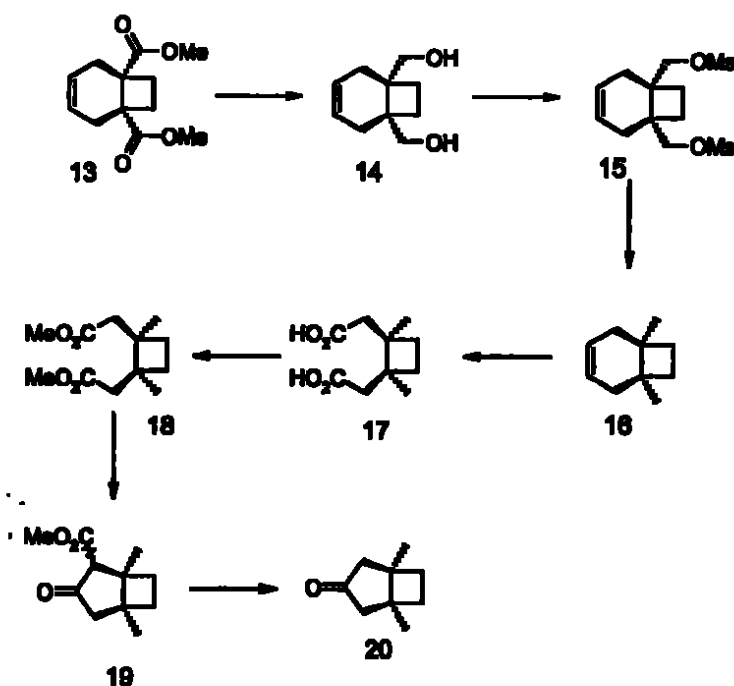
(1) Síntesis de Cetonas de tipo (1)



15

Por ejemplo:

~~1103~~
104



- (a) El diéster (13) conocido se reduce al diol (14), por ejemplo, por medio del uso de hidruro de litio y aluminio en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahydrofurano o dietil éter, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.
- 5
- (b) El diol (14) se añade a cloruro de metilsulfonilo en piridina o trietilamina en diclorometano, a una temperatura de -60°C a 40°C, para producir un dimesilato de fórmula (15).
- 10
- (c) El dimesilato (15) se añade a una solución de hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahydrofurano o dietil éter, a una temperatura de

1/104
105

0°C a la temperatura de reflujo, para producir un alqueno de fórmula (16).

(d) El alqueno (16) anterior se añade

5 • a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, a la que se han añadido agua, peryodato sódico y cloruro de rutenio (III), y se agita a una temperatura de -40°C a 80°C, para producir el ácido carboxílico de fórmula (17); o

10 • a una mezcla de permanganato potásico en agua y diclorometano en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio, para producir el compuesto (17).

15 (e) El ácido carboxílico (17) se añade a una mezcla de un alcohol, tal como metanol, y un ácido concentrado, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, para producir el diéster de
20 fórmula (18).

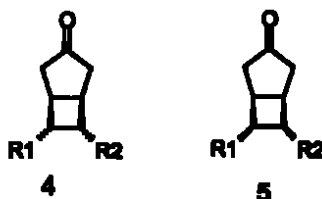
(f) El diéster (18) anterior se añade a una base fuerte, tal como hidruro sódico o terc-butóxido potásico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a la temperatura de reflujo, para dar la cetona (19).

105
106

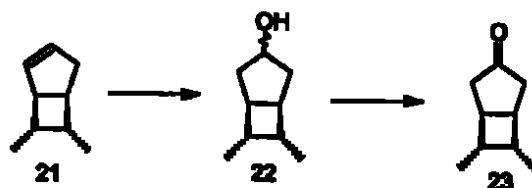
(g) La cetona (19) anterior se añade a una mezcla de dimetilsulfóxido y agua a una temperatura de 100 a 180°C, para producir la cetona de fórmula (20).

(2) Síntesis de cetonas de tipo (4) y (5)

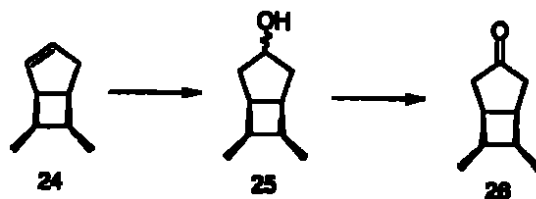
5



10 Por ejemplo:



15



(a) El alqueno (21) conocido, véase Kramer B.D., Bartlett P.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1.972, 94, 3.934, se mezcla con un organoborano, tal como disiamilborano, texilborano o 9-BBN, en un disolvente, tal como dietil éter o tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente. El organoborano resultante se

4/106
107

mezcla con una solución de hidróxido sódico concentrado y peróxido de hidrógeno, para dar un alcohol de fórmula (22).

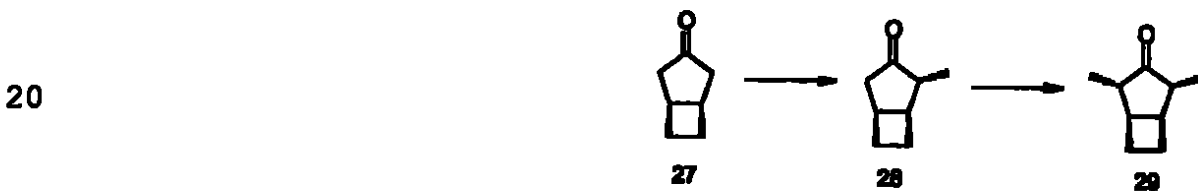
(b) El alcohol (22) se oxida, por ejemplo, con un agente oxidante tal como trióxido de cromo, dicromato de piridinio o clorocromato de piridinio en un disolvente tal como diclorometano o acetona, para dar la cetona de fórmula (23).

Para la cetona (25) puede usarse un procedimiento similar, con la excepción de que el material de partida es el alqueno (24) conocido, véase Kramer B.D., Bartlett P.D., *supra*.

(3) Síntesis de cetonas de tipo (3)



Por ejemplo:

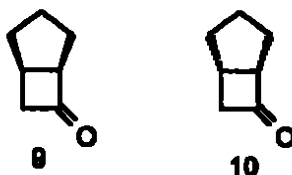


(a) La cetona conocida (27), véase la solicitud de patente de Estados Unidos 60/160725, se añade a una base

fuerte tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio, seguido de un agente de metilación tal como yoduro de metilo, en un disolvente tal como tetrahydrofurano o dietil éter, a una temperatura entre -100°C y la temperatura ambiente, para dar la cetona de fórmula (28).

(b) La cetona de fórmula (46) anterior se metila adicionalmente con un agente de metilación, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio, en un disolvente tal como tetrahydrofurano o dietil éter, a una temperatura entre -100°C y la temperatura ambiente, para dar la cetona producto de fórmula (29).

15 (4) Síntesis de cetonas de tipo (9) y (10)



20

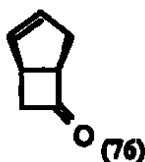
Estas cetonas son compuestos conocidos, véase Chen L.Y., Ghosez L., *Tetrahedron Letters*, 1.990, 31, 4467; Houge C., Frisque-Hesbain A.M., Mockel A., Ghosez L., Declercq J.P., Germain G., Van Meerssche M., *J. Am. Chem.*

~~1/108~~
109

Soc., 1.982, 104, 2.920.

Estas cetonas también pueden prepararse a partir de la cetona insaturada conocida de fórmula general (76)

5



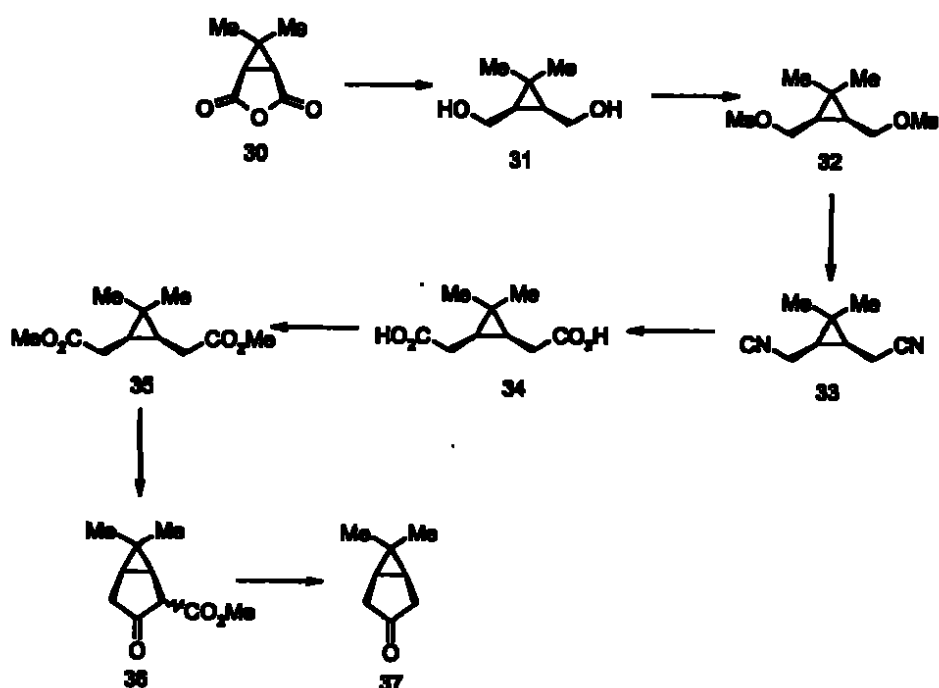
10 mediante reducción por hidrogenación con un catalizador adecuado tal como Pd/C, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo.

(5) Síntesis de cetonas de tipo (2)

15



20 Por ejemplo:



(a) El carbamato conocido (30), véase Von der Saal W., Reinhardt R., Seidenspinner H.M., Stawitz J., Quast H., *Liebigs Ann. Chem.*, 1.989, 703; Cekovic Z., Matovic R., *J. Serb. Chem. Soc.*, 1.988, 53, 595, se reduce usando hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dietil éter, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, para dar el diol (31).

(b) El diol (31) se añade a cloruro de metilsulfonilo en piridina o trietilamina en diclorometano a una temperatura de -60°C a 40°C, para producir el dimesilato de fórmula (32).

(c) El dimesilato (32) se añade a cianuro sódico o potásico

en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dietil éter, dimetilsulfóxido o dimetilformamida a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, para dar el dicianuro de estructura (33).

5 (d) El dicianuro (33) se añade a una solución concentrada de hidróxido sódico o potásico a una temperatura de 50°C a la temperatura de reflujo, para dar el diácido (34).

(e) El diácido (34) se esterifica para dar el diéster (35) por adición:

- 10 • a una mezcla de yodometano en un disolvente seleccionado entre diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano, a la que se añade una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),
15 trietilamina o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), y se agita a una temperatura de -40°C a 110°C; o
20 • a una mezcla de metanol y un ácido concentrado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, a una temperatura que varía de 0°C a 100°C; o
 • a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno, a una temperatura de -40°C a 100°C, o
 • a diazometano en un disolvente tal como benceno, tolueno o diclorometano a una temperatura de -

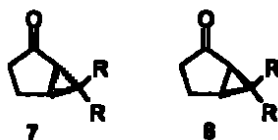
40°C a 40°C.

(f) El diéster (35) se añade a una base fuerte tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a la temperatura de reflujo, para dar la cetona (36).

(g) La cetona (36) anterior se añade a una mezcla de dimetilsulfóxido y agua a una temperatura de 100-180°C, para producir la cetona de fórmula (37).

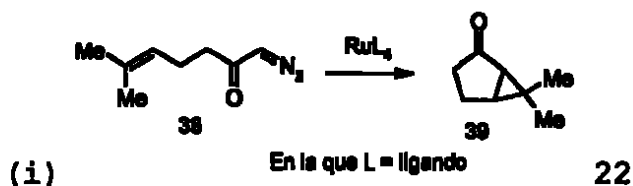
(6) Síntesis de cetonas de tipo 7 y 8

10



Las cetonas de este tipo pueden obtenerse usando complejos de rutenio, véase Park S-W., Son K-H., Kim G-G., Ahn K-H., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1.999, 10, 1.903.

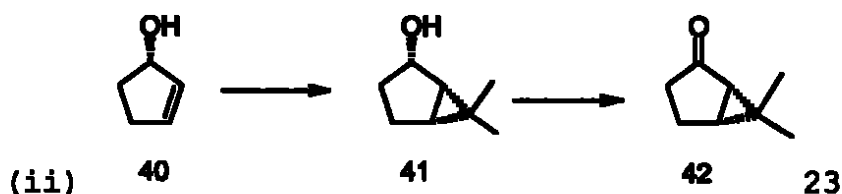
Por ejemplo:



El alqueno (38) conocido, véase Nishiyama H., Itoh Y., Matsumoto H., Park S.B., Itoh K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1.994, 116, 2.223, se agita con un catalizador de rutenio tal como $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{pybox-ip})(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$, en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura de 0°C a la

1/12
113

temperatura ambiente, para dar la cetona de estructura (39).



(a) El alcohol (40) conocido, véase M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1.990, **63**, 721; Sato T., Gotoh Y., Wakabayashi Y., Fujisawa T., *Tetrahedron Letters*, 1.983, **24**, 4.123, se mezcla con diyodometano y un alquilmcinc, tal como dimetilcinc, dietilmcinc o un par de cinc-cobre, en un disolvente tal como tolueno o benceno, a una temperatura de -60°C a la temperatura de reflujo, para dar un alcohol de fórmula (41).

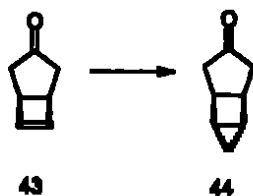
(b) El alcohol de fórmula (41) se añade a un agente oxidante tal como trióxido de cromo, dicromato de piridinio o clorocromato de piridinio, en un disolvente tal como diclorometano o acetona, para dar la cetona de fórmula (42).

(7) Síntesis de cetonas de tipo (6)



20

Por ejemplo:



5 La cetona conocida (43), véase Wilczak W.A., Schuster D.I., *Tetrahedron Letters*, 1.986, **27**, 5.331; Schuster D.I., Eriksen J., *J. Org. Chem*, 1.979, **44**, 4.245, se mezcla con diyodometano y un alquilocinc tal como dimetilcinc, dietilcinc o un par de cinc-cobre, en un disolvente tal
10 como tolueno o benceno, a una temperatura de 60°C a la temperatura de reflujo, para dar la cetona de estructura (44).

(8) Síntesis de cetonas de tipo (11) y (12)



La preparación de (11) puede encontrarse en las siguientes referencias:

•Ogino, Toshio. Preparation of bicyclo[4.2.0]octan-7-ones. Niigata Daigaku Kyoikugakubu Kiyo, Shizen Kagaku Hen (1.973), 15: 26-33.

•Marko, Istvan; Ronsmans, Bruno; Hesbain-Frisque, Anne Marie; Dumas, Stephane; Ghosez, Leon; Ernst, Beat; Greuter, Hans. "Intramolecular [2+2]

1/11/11
115

cycloadditions of ketones and ketoniminium salts to olefins." *J. Am. Chem. Soc.* (1.985), 107(7), 2.192-4.

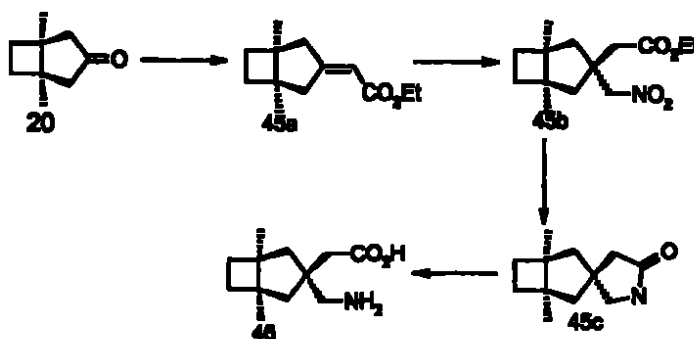
- 5 •Chen, Lian Yong; Ghosez, Leon. "Study of chiral auxiliaries for the intramolecular [2+2] cycloaddition of a ketoniminium salt to an olefinic double bond." A new asymmetric synthesis of cyclobutanones. *Tetrahedron Lett.* (1.990), 31 (31), 4.467-70.

- 10 La preparación de (12) puede encontrarse en Marko y col., *supra*.

B. Conversión de materiales de partida cetona en los aminoácidos de la invención

Las cetonas anteriores pueden transformarse en 15 aminoácidos usando uno de los siguientes procedimientos generales A a E, como se ilustra más adelante para la cetona (1) en la que $R^1=R^2$ =metilo.

Procedimiento A:



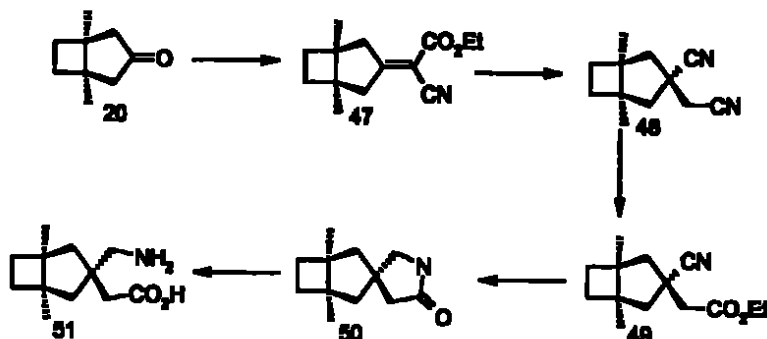
(a) La cetona (20) se convierte en el éster insaturado (45a) por reacción con un trialquilfosfonoacetato tal como trietilfosfono/acetato, en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida de litio, sodio o potasio, butil-litio o terc-butóxido potásico. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico aprótico polar tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietil éter o dimetilsulfóxido, a una temperatura en el intervalo de -78°C a 100°C.

(b) Se añade nitrometano al éster insaturado (45a) por una reacción de adición de Michael, en presencia de una base y en un disolvente orgánico aprótico polar, a una temperatura de -20°C a 100°C, para dar el nitroéster (45b). Las bases adecuadas incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, tetrametilguanidina, 1,5-díaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un alcóxido sódico o potásico tal como terc-butóxido potásico, carbonato potásico, hidruro sódico o fluoruro potásico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen tetrahidrofurano, dietil éter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo o tetraclorometano.

117

- (c) La reducción del nitro éster (45b) y el cierre del anillo por reacción del grupo amino resultante con el grupo éster da la lactama cíclica (45c). La hidrogenación puede realizarse en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, un catalizador de paladio sobre carbón o rodio u otro catalizador que contenga níquel o paladio, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, 1,4-dioxano, cloroformo o dietil éter, a una temperatura en el intervalo de 20°C a 80°C.
- (d) La hidrólisis de la lactama cíclica (45c), por ejemplo, usando ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M y opcionalmente en presencia de un disolvente tal como 1,4-dioxano, ácido acético o agua, produce el aminoácido (46).

Procedimiento B:



(a) La cetona (20) se condensa con un cianoacetato de alquilo, por ejemplo, cianoacetato de etilo, en un disolvente orgánico seleccionado entre tolueno, benceno, xilenos o *n*-heptano, al que se añade ácido acético y β -alanina o acetato amónico, o piperidina. La mezcla se agita a una temperatura de 0°C a 150°C con eliminación del agua por medio del uso de, por ejemplo, un purgador Dean-Stark o tamices moleculares activados, para producir el cianoéster de fórmula (47).

(b) El cianoéster (47) se convierte en el dicianuro (48) por tratamiento con cianuro potásico o cianuro sódico en agua y etanol o metanol. La mezcla se calienta a reflujo y el agua se elimina, por ejemplo, por medio del uso de un purgador Dean-Stark.

(c) El grupo cianometilo del dicianuro (48) se convierte en

~~118~~
119

un grupo etoxicarbonilmetilo por reacción con etanol en tolueno o benceno saturado con ácido clorhídrico gaseoso. La temperatura de reacción puede ser de -30°C a 40°C .

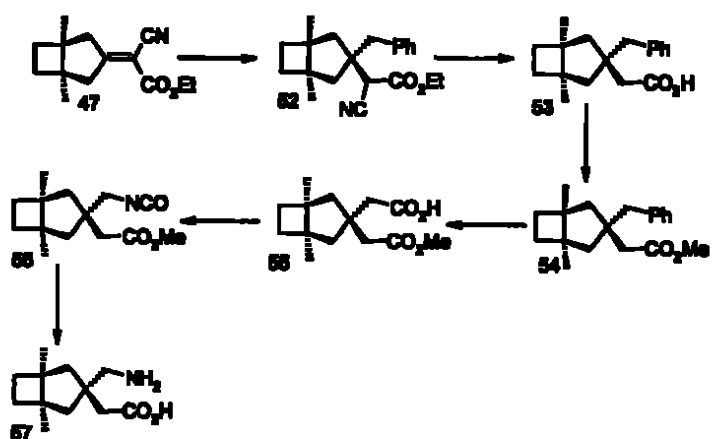
5 (d) El grupo ciano- del cianoéster (49) resultante se reduce por hidrogenación en metanol, etanol o acetato de etilo usando un catalizador tal como níquel, paladio, platino o rodio, a una temperatura de 15°C a 60°C , después de lo cual el cierre del anillo da la lactama

10 (50).

(e) La hidrólisis de la lactama (50), por ejemplo, usando ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M y opcionalmente en presencia de un disolvente tal como 1,4-dioxano, ácido acético o agua, produce el

15 aminoácido (51).

Procedimiento C:



- (a) El cianoéster (47) se añade a una mezcla de cloruro, bromuro o yoduro de bencilmagnesio, en un disolvente seco, por ejemplo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, *n*-heptano, tolueno, dietil éter o terc-butil metil éter a una temperatura de -100°C a 110°C, dando como resultado el cianoéster de fórmula (52).
- (b) El grupo ciano del cianoéster (52) se retira por medio de una base, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido de cesio, en un disolvente, por ejemplo, etilenglicol, 2-metoxietil éter, 1,4-dioxano o dietilenglicol. La mezcla se agita a una temperatura de 25°C a 250°C para producir el ácido carboxílico de fórmula (53).
- (c) El grupo de ácido carboxílico del ácido (53) se protege por conversión en su éster de alquilo de 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, en su metil éster (54). Para este fin, el ácido (53) puede añadirse:
- a una mezcla de yodometano en un disolvente seleccionado entre diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, tolueno o 1,4-dioxano a la que se añade una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y se agita a una temperatura de -40°C a

1/120
121

110°C; o

•a una mezcla de metanol y un ácido concentrado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, a una temperatura que varía de 0°C a 100°C, o

5 •a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura de -40°C a 100°C; o

•a diazometano en un disolvente tal como benceno, tolueno o diclorometano a una temperatura de -40°C a 40°C.

10 (d) El grupo fenilo del éster (54) resultante se oxida produciendo un grupo ácido carboxílico por tratamiento con peryodato sódico y cloruro de rutenio (III) en una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, a la que se añade agua. La mezcla se
15 agita a una temperatura de -40°C a 80°C, para dar el ácido carboxílico (55).

(e) El grupo ácido carboxílico del ácido (55) se convierte en isocianato por adición:

20 •a una mezcla de una base seleccionada entre trietilamina o diisopropiletilamina y un disolvente seleccionado entre tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, dietil éter o *n*-heptano, a la que se añade difenilfosforilazida (DPPA) y se agita a una temperatura de 0°C a

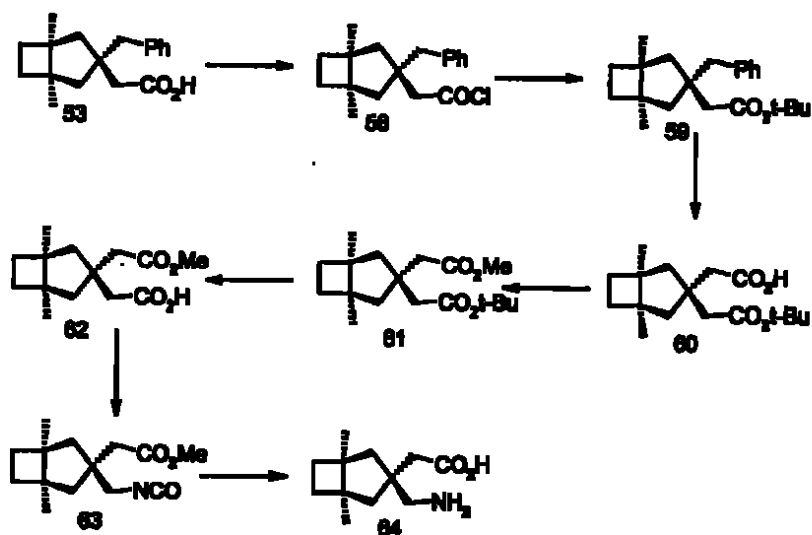
122

150°C, para producir el isocianato de fórmula (26); o

5 •a cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo
y una base tal como trietilamina o
diisopropiletetilamina en tetrahidrofurano, acetona
o dietil éter, a una temperatura de -40°C a 78°C,
seguido de la adición de azida sódica en agua y
tetrahidrofurano o acetona y seguido de la
adición de tolueno o benceno y calentamiento a
10 reflujo.

(f) El isocianato y los grupos éster del compuesto (56) se
hidrolizan simultáneamente produciendo grupos amino y
ácido carboxílico, por ejemplo, por ácido clorhídrico
acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M,
15 opcionalmente en presencia de un disolvente tal como
1,4-dioxano, ácido acético o agua, para producir el
aminoácido (57).

Procedimiento D:



- (a) Como primera fase de la protección del grupo ácido carboxílico del ácido (53), este grupo se convierte en su cloruro (58) por reacción a una temperatura de - 40°C a 110°C con, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tolueno o *terc*-butil metil éter, a lo que se añade de un 0,01 por ciento en moles a un 10 por ciento en moles de *N,N*-dimetilformamida (DMF).
- (b) El cloruro (58) se convierte en su *terc*-butil éster, por ejemplo, por reacción con alcohol *terc*-butilico en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tolueno o *terc*-butil metil éter, a lo que se añade *N,N*-

diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de -40°C a 110°C , para producir el éster de fórmula (59).

(c) El grupo fenilo del éster (59) se oxida a un grupo ácido carboxílico por reacción con peryodato sódico y cloruro de rutenio (III) en una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo a la que se añade agua.

La mezcla de reacción se agita a una temperatura de -40°C a 80°C , para producir el ácido carboxílico de fórmula (60).

(d) El grupo carboxilo del ácido (60) se convierte en un grupo éster por adición:

- a una mezcla de yodometano en un disolvente seleccionado entre diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano a la que se añade una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), y se agita a una temperatura de -40°C a 110°C , para producir el éster de fórmula (61); o
- a una mezcla de metanol y un ácido concentrado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a una temperatura que varía de 0°C a 100°C ; o

1/24
125

- a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura de -40°C a 100°C ; o
- a diazometano en un disolvente tal como benceno, tolueno o diclorometano a una temperatura de -40°C a 40°C .

5

(e) El grupo terc-butoxi se retira del diéster (61) por reacción con ácido trifluoroacético en un disolvente, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter o terc-butil metil éter.

10 La mezcla de reacción se agita a una temperatura de -40°C a 110°C , para dar el ácido carboxílico de fórmula (62).

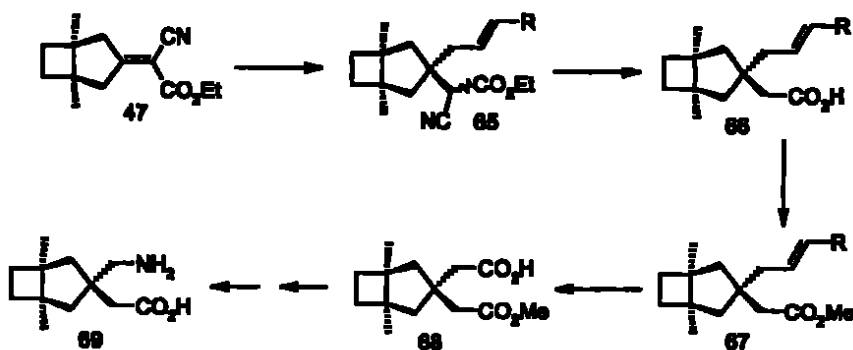
(f) El grupo éster del ácido (62) se convierte en isocianato (63) por la adición:

- 15
- a una mezcla de una base seleccionada entre trietilamina o diisopropiletilamina y un disolvente seleccionado entre tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, dietil éter o *n*-heptano, a la que se añade difenilfosforil azida (DPPA) y se agita a una temperatura de 0°C a 150°C ; o
 - a cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo y una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en tetrahidrofurano, acetona
- 20

o dietil éter a una temperatura de -40°C a 78°C ,
seguido de la adición de azida sódica en agua y
tetrahidrofurano o acetona y seguido de la
adición de tolueno o benceno y calentamiento a
5 reflujo.

(g) La hidrólisis simultánea de los grupos isocianato y
éster del compuesto (63), por ejemplo, por ácido
clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12
M, en presencia o ausencia de un disolvente tal como
10 1,4-dioxano, ácido acético o agua, da el aminoácido
(64).

Procedimiento E:



(a) Se hace reaccionar el cianoéster (47) con cloruro o
15 bromuro de alilmagnesio o cloruro de 2-butenilmagnesio
y un dialquilcinc tal como dimetilcinc o una sal de
cobre (I) tal como yoduro de cobre (I) o cianuro de
cobre (I) en un disolvente orgánico seco, por ejemplo,

1/126
127

tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-heptano, tolueno, dietil éter o terc-butil metil éter, a una temperatura de -100°C a 110°C, para dar un producto de adición insaturado de fórmula (65).

5 (b) El grupo ciano del producto de adición (65) se retira por reacción con una base, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido de cesio en un disolvente orgánico seleccionado entre etilenglicol, 2-metoxietil éter,
10 1,4-dioxano o dietilenglicol. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 25°C a 250°C para dar un ácido carboxílico de fórmula (66).

(c) El grupo ácido carboxílico del ácido (66) se convierte en un grupo éster por adición:

15 •a una mezcla de yodometano en un disolvente seleccionado entre diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano, a la que se añade una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),
20 trietilamina o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y se agita a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el éster de fórmula (67); o
•a una mezcla de metanol y un ácido concentrado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, a una

~~11/127~~
128

temperatura que varía de 0°C a 100°C; o

- a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura de -40°C a 100°C; o

- a diazometano en un disolvente tal como benceno, 5 tolueno o diclorometano a una temperatura de -40°C a 40°C.

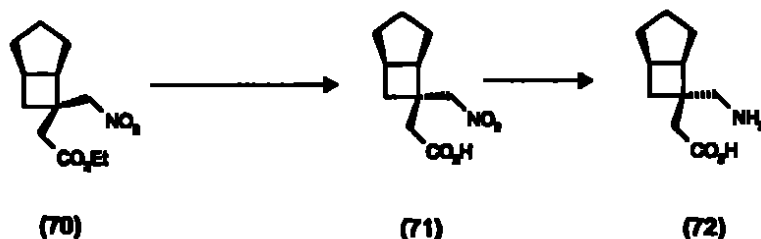
- (d) El grupo insaturado del éster (67) se oxida por peryodato sódico y cloruro de rutenio (III) en una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y 10 acetonitrilo a la que se añade agua. La mezcla se agita a una temperatura de -40°C a 80°C, para dar un ácido carboxílico de fórmula (68).

- (e) El ácido carboxílico (68) se convierte en el aminoácido (69) como en el procedimiento C.

- 15 Las cetonas anteriores también pueden transformarse en aminoácidos usando uno de los siguientes procedimientos generales F o G, ilustrados a continuación para la cetona de tipo (9).

1/100
129

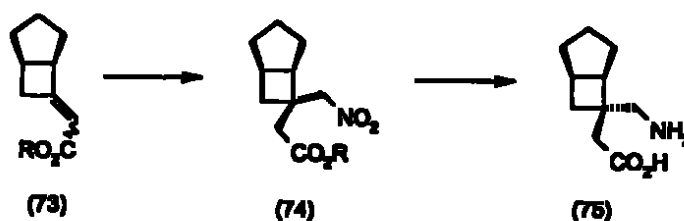
Procedimiento F



(a) La cetona se convierte en el nitroéster (70) de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente en este documento.

(b) El nitroéster (70) se hidroliza con una base adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, para dar el nitroácido (71) que se reduce mediante una hidrogenación adecuada, por ejemplo, H_2 sobre un catalizador de paladio/carbono en un disolvente adecuado, tal como etanol, para dar el aminoácido (72).

Procedimiento G

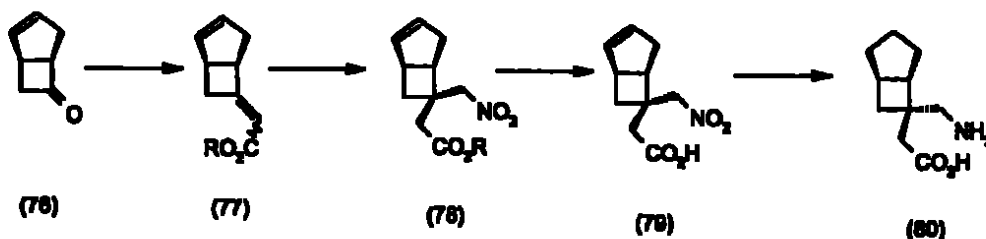


(a) El éster insaturado (73), en el que R es bencilo o difenilmetilo, puede prepararse a partir de la cetona de acuerdo con cualquiera de los procedimientos generales descritos anteriormente.

5 (b) El nitroéster (74) se convierte en el aminoácido (75) por reducción mediante hidrogenación catalítica en un disolvente adecuado.

Como alternativa, los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la versión insaturada
10 conocida de una cetona de tipo (8) como se muestra a continuación en los Procedimientos H e I:

Procedimiento H



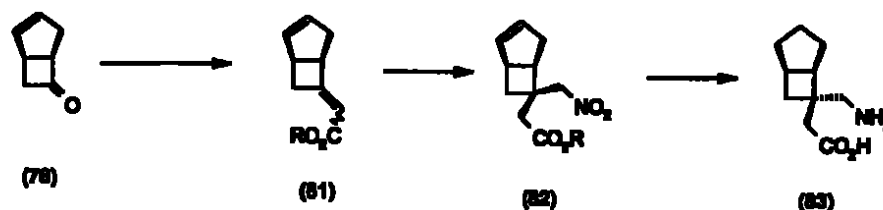
15 (a) La cetona (76) se convierte en el nitroéster insaturado (78) de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente en este documento.

(b) El nitroéster (78) se hidroliza con una base adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, para dar el
20 nitroácido (79) que se reduce por hidrogenación, por

1/120
131

ejemplo, H_2 sobre un catalizador de paladio/carbono en un disolvente adecuado, tal como etanol, para dar el aminoácido (80).

Procedimiento I:



5

(a) El nitroéster insaturado (82) puede prepararse a partir de la cetona (76) de acuerdo con los procedimientos descritos en general anteriormente en este documento.

10 (b) El nitroéster (82) se convierte en el aminoácido (83) por reducción mediante hidrogenación catalítica en un disolvente adecuado.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención puede prepararse fácilmente mezclando 15 conjuntamente soluciones de un compuesto de la invención y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Haciendo referencia a los procedimientos generales 20 anteriores, el especialista en la técnica entenderá

fácilmente que cuando están presentes grupos protectores, éstos generalmente serán intercambiables por otros grupos protectores de naturaleza similar, por ejemplo, cuando se describe que un grupo ácido está protegido con un grupo etilo, éste puede intercambiarse fácilmente por cualquier grupo alquilo adecuado, convenientemente un grupo alquilo C₁₋₆.

El especialista entenderá fácilmente que pueden combinarse etapas particulares de los procedimientos generales presentados anteriormente en este documento de cualquier otra forma no mostrada para proporcionar un compuesto de acuerdo con la presente invención.

De esta forma, en resumen, la invención proporciona:

(i) un compuesto de fórmula I-XXV o una sal, solvato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I-XXV o de una sal, solvato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I-XXV o una sal, solvato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

- (iv) un compuesto de fórmula I-XXV o una sal, solvato, polimorfo, profármaco o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 5 (v) el uso de un compuesto de fórmula I-XXV o de una sal, solvato, polimorfo, profármaco o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas
- 10 anteriormente en este documento;
- (vi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente, que incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un
- 15 compuesto de fórmula I-XXV o con una sal, solvato, polimorfo, profármaco o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (vii) un nuevo intermedio de fórmula (1a), (4a)-(7a), (70), (71), (73), (74), (77)-(79), (81) o (82);
- 20 (viii) un procedimiento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, bien simultánea, separada o secuencialmente, una combinación de un compuesto

de fórmula I-XXV y un agente adicional contra el dolor;

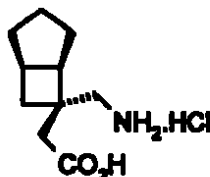
(x) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula I-XXV y un agente terapéutico adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente en este documento; y

(xi) un producto que contiene un compuesto de fórmula I-XXV y un agente terapéutico adicional como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente en este documento.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes e intermedios.

EJEMPLO 1

Clorhidrato del ácido [1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-yl]acético



Se calentaron a reflujo el isocianato de la preparación 9 (aprox. 9,33 mmol) y ácido clorhídrico 6 N

1/134
135

(30 ml) durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida, dando un sólido amarillo que se lavó con acetato de etilo y 5 acetonitrilo, dando 0,92 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,94 (3H, s a), 3,15 (1H, d), 3,07 (1H, d), 2,72 (1H, quin), 2,46 (1H, m), 2,42 (1H, d), 2,33 (1H, d), 1,98 (1H, m), 1,80-1,64 (2H, m), 1,59 (1H, 10 m), 1,48-1,28 (3H, m), 1,23 (1H, dd).

EMBR (APCI): m/z [MH-HCl] $^+$]184.

CLEM (Prodigy ODS3 (3 μ) columna de 150 mm x 4,6 mm di, acetonitrilo al 20-100% + ácido fórmico al 0,1%) Tiempo de Retención = 4,34 min, pureza del 100%.

15 $[\alpha]_D$ (c=0,127 en metanol) = -12,4°

Microanálisis: Encontrado: C, 54,64; H, 8,19; N, 6,42.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$ requiere C, 54,67; H, 8,26; N, 6,38%.

Punto de fusión (Perkin Elmer DSC7): 198°C.

Como alternativa:

20 EJEMPLO 1A

Clorhidrato del ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético

El nitroácido de la preparación 32 (2,0 g; 9,4 mmol) en (IPA:H₂O 1:1 o bien MeCN:H₂O 1:1) (40 ml; 20 ml/g) se

1/135
136

hidrogenó usando Pd/C al 10% (0,2 g; 0,1 g/g) a 50°C y 413,685 kPa durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con IPA:H₂O 1:1 o MeCN:H₂O 1:1 (20 ml). El filtrado 5 reunido y el lavado se concentraron al vacío y se secaron por destilación azeotrópica con más IPA o MeCN, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (1,52 g).

EJEMPLO 1B

10 Clorhidrato del ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético

La lactama de la preparación 33 (4,70 g, 28,44 mmol) y ácido clorhídrico (57 ml de una solución 6N) se calentaron a reflujo conjuntamente durante 6 h. La mezcla se dejó 15 enfriar y después se diluyó con agua (60 ml). La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x 100 ml), se filtró y después se evaporó a presión reducida. El sólido blanquecino resultante se trituroó con acetato de etilo y se recrystalizó usando acetonitrilo:agua 1:1, dando el 20 compuesto del título (4,51 g).

EJEMPLO 1C

Ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético (ion bipolar)

El clorhidrato del aminoácido del Ejemplo 1 (2,2 g) se

1/136
137

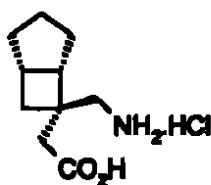
disolvió en 7,25 ml de H₂O (3,3 ml/g). La solución se ajustó a pH 7,5, inicialmente con aproximadamente 1,6 ml de NaOH ac. y finalmente con algunas gotas de NaOH ac. 0,1 N. El ion bipolar precipitado se agitó durante 8 horas a 8°C y la suspensión se filtró y los residuos se lavaron con agua enfriada con hielo (6 ml). La torta de filtro humedecida con agua se suspendió en IPA (15 ml) y se calentó a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la suspensión, y los residuos se lavaron con IPA (5 ml). La torta de filtro se resuspendió en IPA (15 ml), se calentó a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los residuos se lavaron con IPA (5 ml) y se secaron al vacío a 40°C hasta un peso constante, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (1,4 g).

Punto de Fusión (Perkin Elmer DSC7): 208°C.

EJEMPLO 2

Clorhidrato del ácido [(1S,5S,6R)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-11]acético

20



El isocianato de la preparación 12 (aprox. 11,0 mmol)

1/38

y ácido clorhídrico 6 N (30 ml) se calentaron a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida, dando un sólido amarillo y se lavó con acetato de etilo y acetonitrilo, dando 0,94 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,94 (3H, s a), 3,15 (1H, d), 3,07 (1H, d), 2,72 (1H, quin), 2,46 (1H, m), 2,42 (1H, d), 10 2,33 (1H, d), 1,98 (1H, m), 1,80-1,64 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,48-1,28 (3H, m), 1,23 (1H, dd).

EMBR (APCI): m/z [(MH-HCl) $^+$] 184

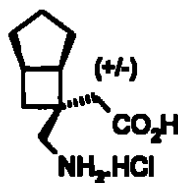
CLEM (Prodigy ODS3 (3 μ) columna de 150 mm x 4,6 mm di, acetonitrilo al 20-100% + ácido fórmico al 0,1%) Tiempo de 15 Retención = 4,34 min, pureza del 100%.

$[\alpha]_D$ (c=0,35 en metanol) = +13,0°

EJEMPLO 3

Clorhidrato del ácido [(1RS,5RS,6RS)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético

20



El isocianato de la preparación 17 (aprox. 2,79 mmol)

~~113~~
139

y ácido clorhídrico 6 N (15 ml) se calentaron a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida, dando un sólido 5 amarillo que se lavó con acetato de etilo y acetonitrilo, dando 0,45 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,84 (3H, s a), 2,92 (1H, d), 2,85 (1H, d), 2,75 (1H, t), 2,69 (1H, d), 2,59 (1H, d), 10 2,39 (1H, t), 1,81-1,62 (4H, m), 1,41-1,30 (4H, m).

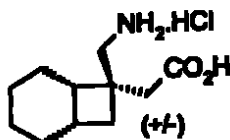
EMBR (APCI): m/z [(MH-HCl) $^+$] 184

CLEM (Prodigy ODS3 (3 μ) columna de 150 mm x 4,6 mm di, Acetonitrilo al 20-100% + ácido fórmico al 0,1%) Tiempo de Retención = 4,27 min, pureza del 99,8%.

1/17/14
140EJEMPLO 4

Clorhidrato del ácido [(1RS,6RS,7SR)-7-(aminometil)biciclo-
[4.2.0]oct-7-il]acético

5



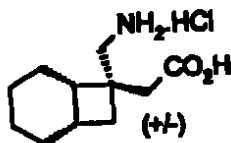
La lactama de la preparación 22 (3,20 g, 17,9 mmol) se calentó a reflujo en 1,4-dioxano (15 ml) y HCl 6 N (50 ml). Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con diclorometano (2 x 30 ml). La fase acuosa se recogió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituroó con acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, dando 2,74 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): 3,24 (2H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,59-1,10 (7H, m), 0,96 (1H, m).

EMBR (APCI): m/z [(MH-HCl) $^+$] 198.

20 EJEMPLO 5

Clorhidrato del ácido [(1RS,6RS,7RS)-7-(aminometil)biciclo-
[4.2.0]oct-7-il]acético



141

Se añadió difenilfosforilazida (0,43 ml, 1,98 mmol) a una solución agitada de trietilamina (0,28 ml, 2,03 mmol) y el ácido de la preparación 29 (0,47 g, 1,96 mmol aprox.) en 5 tolueno (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 16 horas y después se calentó a 35°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con carbonato ácido sódico acuoso saturado (2 x 100 ml) y salmuera y se 10 secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se calentó a reflujo en HCl 6 N (20 ml). Después de 18 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con diclorometano (2 x 60 ml) y dietil éter (60 ml). La fase acuosa se recogió y el 15 disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, dando 0,304 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

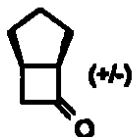
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 3,04 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,68 20 (1H, d), 2,62 (1H, d), 1,98 (1H, m), 1,83 (1H, t), 1,69-1,28 (9H, m), 1,00 (1H, m).

EMBR (APCI): m/z [(MH-HCl)⁺] 198.

~~144~~
142

PREPARACIÓN 1

(1RS,5RS)-Biciclo[3.2.0]heptan-6-ona



5

Se añadió paladio (1 g, 10% p/p sobre carbón) a una solución de biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (12 ml, 111,3 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se hidrogenó durante 6 horas a 30°C y 483 kPa. La mezcla de reacción se
10 filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 12,1 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$\nu_{\max}$ (película) cm^{-1} 1.777.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,54 (1H, m), 3,19 (1H, ddd),
15 2,88 (1H, m), 2,49 (1H, ddd), 2,04 (1H, m), 1,91-1,49 (5H, m).

PREPARACIÓN 1A

(1R,5R)-Biciclo[3.2.0]heptan-6-ona



20

Se hidrogenó una solución de (1S,5R)-biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona¹ (50,0 g; 462 mmol) en EtOAc (375 ml) usando Pd/C al 5% humedecido al 50% (5,0 g) a

1/11/17
143

413,685 kPa durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, produciendo 41,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

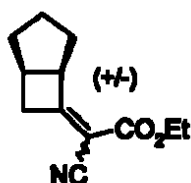
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,55 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,0-1,5 (6H, m).

¹Ref: documento EP0074856

PREPARACIÓN 2

(2E/Z)-(1RS,5RS)-Biciclo[3.2.0]hept-6-

10 ilideno(ciano)etanoato de etilo



15 La cetona de la preparación 1 (22,4 g; 204,1 mmol), cianoacetato de etilo (21,7 ml, 204,1 mmol), acetato amónico (15,7 g, 204,1 mmol) y ácido acético glacial (11,7 ml, 204,1 mol) se calentaron a reflujo en tolueno (220 ml) usando un purgador Dean-Stark. Después de 8 h, la mezcla se
20 dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (3 x 150 ml) y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO₂, heptano/acetato de etilo, 95:5 a 7:3), dando 30 g de una mezcla 6:4 de isómeros del compuesto del

título en forma de un sólido blanco.

$\nu_{\max}$ (película) cm^{-1} 2.225, 1.725, 1.640.

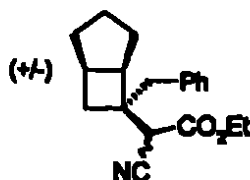
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (isómero principal) = 4,26 (2H, m), 3,64 (1H, m), 3,36 (1H, ddd), 2,96 (1H, m), 2,70 (1H, 5 dt), 2,11 (1H, m), 1,92-1,58 (5H, m), 1,32 (3H, m); δ (isómero minoritario) = 4,26 (2H, m), 3,85 (1H, m), 3,15 (1H, ddd), 2,96 (1H, m), 2,52 (1H, dt, J 20,0, 4,4), 2,02 (1H, m), 1,92-1,58 (5H, m), 1,32 (3H, m).

EMBR (APCI): m/z [M-H] 204.

10 PREPARACIÓN 3

[(1RS,5RS,6RS)-6-Bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-il](ciano)acetato de etilo

15



Se añadió el cianoéster de la preparación 2 (10,0 g, 48,7 mmol) en THF (60 ml) durante 1 h a una solución 20 agitada de cloruro de bencilmagnesio (78 ml de una solución 1 M en éter, 78 mmol) en THF (100 ml) a -78°C en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 2 h a esta temperatura, la mezcla se inactivó por la adición de una solución de cloruro amónico saturado (40 ml). La mezcla se

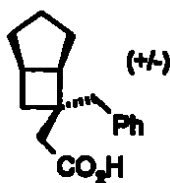
dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros y en forma de un aceite amarillo que se usó bruto en la siguiente etapa.

ν_{max} (película) cm^{-1} 2247, 1741.

EMBR (APCI): m/z [M-H] 296.

10 PREPARACIÓN 4

Ácido [(1RS, 5RS, 6RS) -6-bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-il]acético



15

La mezcla de los cianoésteres diastereoméricos de la preparación 3 (20,3 g; 68,4 mmol) e hidróxido potásico (23,0 g; 410,4 mmol) se calentó a 160°C en etilenglicol (350 ml) durante 38 h. Después de este tiempo, la mezcla se dejó enfriar y se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico diluido (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó

1/11/15
146

a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO_2 , heptano/acetato de etilo, 8:2), dando 14,6 g del compuesto diastereomérico racémico del título en forma de un sólido blanco.

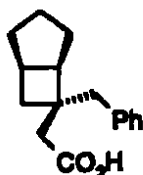
5 ν_{max} (película) cm^{-1} 3344, 1704.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,22 (5H, m), 3,02 (1H, d), 2,97 (1H, d), 2,64 (2H, m), 2,34 (1H, d), 2,24 (1H, d), 2,13 (1H, m), 1,84-1,59 (3H, m), 1,50-1,32 (4H, m).

EMBR (APCI): m/z [M-H] 243.

10 PREPARACIÓN 5

Ácido [(1R,5R,6S)-6-bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-il]acético



15

Se añadió (R)-(+)- α -metilbencilamina (6,67 g, 55 mmol) a una solución agitada del ácido racémico de la preparación 4 (24 g, 98,2 mmol) disuelto en acetato de etilo. La sal del ácido precipitó de la solución en forma de un sólido blanco. Éste se recrystalizó tres veces en acetato de etilo, dando 8,5 g de la sal del ácido. La recrystalización adicional del residuo dio una extracción adicional de 8,5 g de la sal del ácido. La primera extracción de la sal se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico

~~1/11/16~~
147

diluido y salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó a presión reducida, dando 5,0 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

HPLC [columna Chiralcel OD 250 x 4,6 mm (fase móvil: hexano 5 al 90%, IPA al 10% cont. TFA al 0,5%)]: Tiempo de Retención: 5,1 min. (e.e. del 94%).

$[\alpha]_D$ (c = 1,13 en cloroformo) = $-20,2^\circ$.

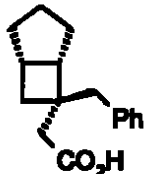
La segunda extracción de la sal se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico diluido y 10 salmuera y se secó (MgSO_4), dando 5 g más del ácido con un e.e. del 86%.

Se preparó de forma similar:

PREPARACIÓN 6

Ácido [(1S,5S,6R)-6-bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-yl]acético

15



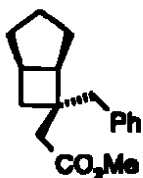
por recristalización de la sal generada por la adición 20 de (S)-(-)- α -metilbencilamina.

HPLC [columna Chiralcel OD 250 x 4,6 mm (fase móvil: hexano al 90%, IPA al 10% cont. TFA al 0,5%)]: Tiempo de Retención 4,2 min. (e.e. del 95%).

$[\alpha]_D$ (c=1,0 en cloroformo) = $+17,3^\circ$.

1/11/17
148PREPARACIÓN 7[(1R,5R,6S)-6-Bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de metilo

5



Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (17,7 ml de una solución 2 M en hexano, 35,4 mmol) a una solución 10 agitada del ácido de la preparación 5 (7,85 g, 32,1 mmol) en una mezcla de tolueno (90 ml) y metanol (22,5 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en 15 acetato de etilo (150 ml), se lavó con carbonato sódico ácido saturado (150 ml), ácido clorhídrico diluido (100 ml) y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO₂, heptano/acetato de etilo, 9:1), dando 7,0 g del compuesto 20 del título en forma de un aceite incoloro.

$\nu_{\max}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$ 1.736.

$R^{\text{HM}} \text{ } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28-7,21 (5H, m), 3,67 (3H, s), 2,97 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,65-2,60 (2H, m), 2,26 (1H, d), 2,18 (1H, d), 2,08 (1H, m), 1,82-1,52 (3H, m), 1,48-

~~1/118~~
149

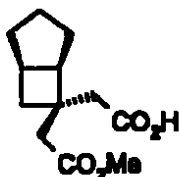
1,22 (4H, m).

EMBR (APCI): m/z [MH⁺] 259.

[α]_D (c = 0,11 en metanol) = -24,1°.

PREPARACIÓN 8

5 Ácido [(1R,5R,6S)-6-(2-metoxi-2-oxoetil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético



10

El éster de la preparación 7 (7,0 g, 27,1 mmol) y peryodato sódico (81,1 g, 379,3 mmol) se agitaron conjuntamente en acetato de etilo (100 ml), acetonitrilo (100 ml) y agua (150 ml) durante 5 minutos. La mezcla se
15 enfrió a 0°C y se añadió cloruro de rutenio (III) hidrato (0,11 g, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió dietil éter (150 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadió ácido clorhídrico diluido
20 (200 ml) a la mezcla, que después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de tiosulfato sódico y salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de

1/14/19
150

un aceite amarillo.

ν_{max} (película)/ cm^{-1} 1.733, 1.715.

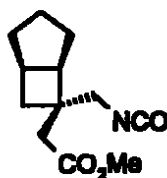
$R^{\text{MH}} \text{ } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,65 (3H, s), 2,82-2,76 (3H, m), 2,55-2,49 (3H, m), 2,05 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,73-1,69 5 (2H, m), 1,49-1,28 (4H, m).

EMBR (APCI): m/z [M-H] 225.

PREPARACIÓN 9

[(1R,5R,6S)-6-(Isocianatometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de metilo

10



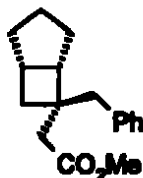
Se añadió difenilfosforilazida (8,45 ml, 39,2 mmol) a
15 una solución agitada de trietilamina (5,6 ml, 40,4 mmol) y
el ácido de la preparación 8 (8,78 g, 38,8 mmol) en tolueno
(80 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de
nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas y después se
calentó a 35°C durante 1,5 horas. La mezcla se dejó
20 enfriar, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó
con carbonato sódico ácido acuoso saturado (150 ml) y
salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a
presión reducida, dando 8,7 g del compuesto del título en
forma de un aceite amarillo.

$\nu_{\max}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$ 2.265, 2.171, 1.733.

PREPARACIÓN 10

[(1S,5S,6R)-6-Bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de metilo

5



Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (5,7 ml
10 de una solución 2 M en hexano, 11,4 mmol) a una solución
agitada del ácido de la preparación 6 (2,77 g, 11,3 mmol)
en una mezcla de tolueno (30 ml) y metanol (7,5 ml) a 0°C
en una atmósfera de argón. La mezcla se dejó calentar a
temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente
15 se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en
acetato de etilo (100 ml), se lavó con carbonato sódico
ácido saturado (100 ml), ácido clorhídrico diluido (100 ml)
y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó
presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO₂,
20 heptano/acetato de etilo, 9:1), dando 2,84 g del compuesto
del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28-7,21 (5H, m), 3,67 (3H,
s), 2,97 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,65-2,60 (2H, m), 2,26
(1H, d), 2,18 (1H, d), 2,08 (1H, m), 1,82-1,52 (3H, m),

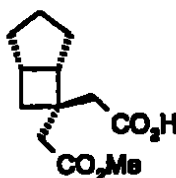
151
152

1,48-1,22 (4H, m);

$[\alpha]_D$ (c=0,11 en metanol) = +23,1°.

PREPARACIÓN 11

Ácido [(1S,5S,6R)-6-(2-metoxi-2-oxoetil)biciclo[3.2.0]hept-5 6-il]acético



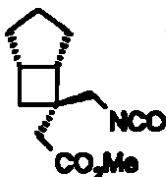
10 El éster de la preparación 10 (7,0 g, 27,1 mmol) y peryodato sódico (81,1 g, 379,3 mmol) se agitaron conjuntamente en acetato de etilo (100 ml), acetonitrilo (100 ml) y agua (150 ml) durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de rutenio (III) hidrato
15 (0,11 g, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se añadió dietil éter (150 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadió ácido clorhídrico diluido (200 ml) a la mezcla, que después se extrajo con acetato de
20 etilo (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de tiosulfato sódico y salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

1152
153

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,65 (3H, s), 2,82-2,76 (3H, m), 2,55-2,49 (3H, m), 2,05 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,73-1,69 (2H, m), 1,49-1,28 (4H, m).

PREPARACIÓN 12

5 [(1S,5S,6R)-6-(Isocianatometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de metilo



10

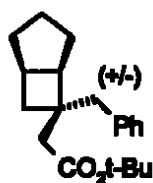
Se añadió difenilfosforilazida (2,4 ml, 11,1 mmol) a una solución agitada de trietilamina (1,6 ml, 11,4 mmol) y el ácido de la preparación 11 (11,0 mmol aprox.) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de 15 nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con carbonato sódico ácido acuoso saturado (2 x 150 ml) y salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto 20 del título en forma de un aceite amarillo.

ν_{max} (película)/ cm^{-1} 2.265, 2.151, 1.734.

PREPARACIÓN 13

[(1RS,5RS,6SR)-6-Bencilbiciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de terc-butilo

118
154



5 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,92 ml, 10,5 mmol) a una solución agitada del ácido de la preparación 4 (2,34 g, 9,58 mmol) en diclorometano (30 ml) en una atmósfera de argón a 0°C. Se añadió cuidadosamente dimetilformamida (0,3 ml) y la mezcla se dejó calentar a 10 temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). Se añadió cuidadosamente 2-metilpropan-2-ol (10 ml) en diclorometano (20 ml) a la mezcla de reacción en una atmósfera de argón seguido de 15 diisopropiletilamina (2,5 ml, 14,4 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas y después se recogió en acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico ácido acuoso saturado (2 x 200 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO₂, 20 heptano/acetato de etilo 95:5), dando el compuesto del título (2,40 g) en forma de un aceite amarillo.

$\nu_{\max}$ (película)/cm⁻¹ 1.727.

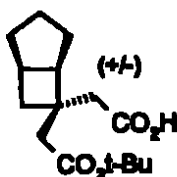
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28-7,21 (5H, m, Ph), 2,98 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,64-2,56 (2H, m), 2,16 (1H, d),

~~1/10/11~~
155

2,09 (1H, d), 2,04 (1H, m), 1,80-1,50 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,47-1,20 (4H, m).

PREPARACIÓN 14

Ácido [(1RS,5RS,6SR)-6-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético



10 El éster de la preparación 13 (2,4 g, 7,99 mmol) y peryodato sódico (23,93 g, 111,8 mmol) se agitaron conjuntamente en acetato de etilo (24 ml), acetonitrilo (24 ml) y agua (36 ml) durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de rutenio (III) hidrato (0,033 g, 15 0,16 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se añadió dietil éter (60 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadió ácido clorhídrico diluido (150 ml) a la mezcla, que después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 100 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título (1,78 g, 83%) en forma de un aceite amarillo.

v_{max} (película)/cm⁻¹ 1.728, 1.714.

1/55
156

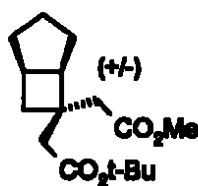
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,78 (1H, d), 2,71 (1H, d), 2,43 (1H, d), 2,38 (1H, d), 2,01 (1H, m), 1,86-1,64 (3H, m), 1,52-1,36 (6H, m), 1,45 (9H, s).

EMBR (APCI): m/z [M-H] 267.

5 PREPARACIÓN 15

Éster metílico del ácido [(1RS,5RS,6SR)-6-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético

10



Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (4,3 ml de una solución 2 M en hexano, 8,6 mmol) a una solución agitada del ácido de la preparación 14 (1,78 g, 6,63 mmol) en una mezcla de tolueno (24 ml) y metanol (6 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con carbonato sódico ácido saturado (100 ml), ácido clorhídrico diluido (100 ml), y salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

ν_{max} (película) cm^{-1} 1.732.

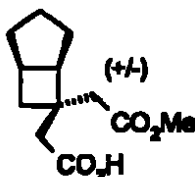
157

EMBR (APCI): m/z [M-O^tBu] 209.

PREPARACIÓN 16

Ácido [(1*RS*, 5*RS*, 6*RS*)-6-(2-metoxi-2-oxoetil)biciclo[3.2.0]hept-6-il-acético

5



Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución agitada del éster de la preparación 15 (aprox. 6,63 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas más. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico ácido hasta que se consiguió un pH neutro y se extrajo con diclorometano (50 ml). Después se acidificó de nuevo a pH 4 con ácido clorhídrico diluido. Después la mezcla se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo 8:2 a 6:4), dando 0,63 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$\nu_{\max}(\text{película})\text{cm}^{-1}$ 3.200, 1.738, 1.705.

1158
158

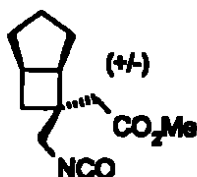
100

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,68 (3H, s), 2,84-2,73 (3H, m), 2,61-2,48 (3H, m), 2,03 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,79-1,32 (6H, m).

EMBR (APCI): m/z [M-H] 225.

5 PREPARACIÓN 17

[(1RS,5RS,6RS)-6-(Isocianatometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de metilo



Se calentaron a reflujo difenilfosforilazida (0,61 ml, 2,82 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,90 mmol) y el ácido de la preparación 16 (0,63 g, 2,79 mmol) en tolueno (15 ml) durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La solución resultante se lavó con carbonato sódico ácido acuoso saturado (150 ml) y salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

R_f (heptano-acetato de etilo, 9:1) 0,36.

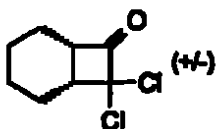
ν_{max} (película) cm^{-1} 2.259, 2.171, 1.736.

PREPARACIÓN 18

(1RS,6SR)-8,8-Diclorobiciclo[4.2.0]octan-7-ona

~~1150~~
159

101



Se disolvió sulfato de cobre (II) (2,0 g, 8,0 mmol) en 5 agua (75 ml) y se añadió a polvo de cinc (30 g). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido se recogió, se lavó dos veces con acetona y se secó al vacío a 100°C durante 24 horas. Se añadió una porción de cinc activado (8,0 g) a una solución de ciclohexeno (10 ml, 10 98,9 mmol) en dietil éter (180 ml). Se añadió cloruro de tricloroacetilo (10,48 ml, 93,96 mmol) en dietil éter (20 ml) a una velocidad como para mantener la mezcla a reflujo. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura 15 ambiente, se diluyó con dietil éter (50 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se acidificó con HCl 2 N y la fase orgánica se separó. El extracto de éter se lavó con agua y después con bicarbonato sódico acuoso saturado. La 20 fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc:Heptano 1:9), dando 8,62 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

~~1159~~
160

$\nu_{\max}$ (película) cm^{-1} 2.939, 1.802.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,94 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,18-1,82 (2H, m), 1,80-1,20 (6H, m).

PREPARACIÓN 19

5 (1RS,6RS)-Biciclo[4.2.0]octan-7-ona



Se calentó (1RS,6SR)-8,8-diclorobiciclo[4.2.0]octan-7-ona (preparación 18) (8,60 g, 44,6 mmol) a reflujo en ácido acético (100 ml) con polvo de cinc (29,0 g, 446 mmol). Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (200 ml) y se lavó con NaOH 2 N (2 x 100 ml) y después con NaHCO_3 acuoso saturado (4 x 100 ml). La fase de éter se recogió, se secó (MgSO_4) y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 4,79 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

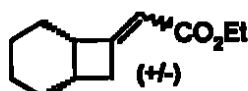
$\nu_{\max}$ (película) cm^{-1} 2.930, 1.776.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,27 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,20-1,02 (8H, m).

PREPARACIÓN 20

(2Z/E)-(1RS,6RS)-biciclo[4.2.0]oct-7-ilidenoetanoato de etilo

1/162
161



Se suspendió hidruro sódico (dispersión al 60% en 5 aceite, 1,46 g, 36,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió trietilfosfonoacetato (7,65 ml, 38,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después se añadió una solución de (1RS,6RS)-biciclo[4.2.0]octan-7-ona (preparación 19) (4,78 g, 38,5 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a 0°C. Después de 1 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl 2 N (2 x 150 ml). La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc:heptano 3:20), dando 5,49 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

$v_{\max}$ (película)cm⁻¹ 2.929, 1.715, 1.186.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,63 y 5,58 (1H en total - 20 isómeros E/Z, 2 x m), 4,15 (2H, m), 3,38-2,98 (2H, m), 2,79-2,35 (2H, m), 2,13-1,05 (11H, m), .

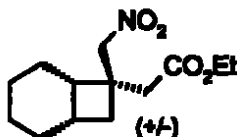
EMBR (APCI): m/z [MH⁺] 195.

PREPARACIÓN 21

[(1RS,6RS,7SR)-7-(Nitrometil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acetato

162

de etilo



5 Se calentó (2Z/E)-(1RS,6RS)-biciclo[4.2.0]oct-7-ilidenoetanoato de etilo (preparación 20) (5,47 g, 28,2 mmol) a 60°C en tetrahidrofurano (50 ml) con nitrometano (3,05 ml, 56,4 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 42 ml, 42,0 mmol). Después de 18 h, la mezcla se
10 enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl 2 N (2 x 100 ml) y después con salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc:heptano 1:9),
15 dando 4,73 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

$\nu_{\max}$ (película) cm^{-1} 1182, 1547, 1731, 2936.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,83 (2H, m), 4,12 (2H, q), 2,66 (2H, m), 2,57 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,05 (1H, m),
20 1,86 (1H, m), 1,76-,31 (7H, m), 1,26 (3H, t), 1,10 (1H, m).

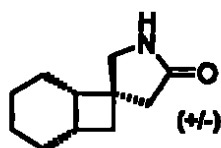
EMBR (APCI): m/z [MH⁺] 256.

PREPARACIÓN 22

(1S,6S,7R)-Espiro[biciclo[4.2.0]octano-7,3'-pirrolidin]-5'-ona

1162
163

105



Se agitó en metanol (150 ml) [(1*RS*,6*RS*,7*RS*)-7-
5 (nitrometil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acetato de etilo
(preparación 21) (4,70 g, 18,4 mmol) a 30°C sobre
catalizador de níquel Raney en una atmósfera de gas
hidrógeno a 483 kPa. Después de 4 horas, el catalizador se
retiró por filtración a través de celite y el disolvente se
10 retiró a presión reducida, dando 3,23 g del compuesto del
título en forma de un aceite transparente que solidificó
tras reposo.

ν_{max} (película) cm^{-1} 2.919, 1.712, 1.677.

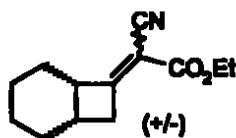
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,61 (1H, s a), 3,46 (2H, m),
15 2,42 (2H, m), 2,18-1,01 (12H, m).

EMBR (APCI): m/z [MH^+] 180.

PREPARACIÓN 23

(2*E/Z*)-(1*RS*,6*RS*)-Biciclo[4.2.0]oct-7-ilideno(ciano)etanoato
de etilo

20



La cetona de la preparación 19 (2,85 g, 23,0 mmol),
cianoacetato de etilo (2,45 ml, 23,0 mmol), acetato amónico

11/163
164

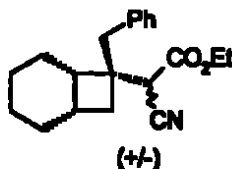
(1,77 g, 23,0 mmol) y ácido acético glacial (1,32 ml) se calentaron a reflujo en tolueno (40 ml) usando un purgador Dean-Stark. Después de 6 horas, la mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua 5 (50 ml) y salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO_2 , heptano/acetato de etilo, 4:1), dando 2,76 g de una mezcla de cianoésteres en forma de un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = (isómero principal); 4,26 (2H, q), 3,36 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,58 (1H, m), 1,30-2,18 (8H, m), 1,33 (3H, t).

δ (isómero minoritario) = 4,25 (2H, q), 3,48 (1H, m), 3,23 (2H, m), 2,58 (1H, m), 1,30-2,18 (8H, m), 1,32 (3H, t).

PREPARACIÓN 24

15 [(1RS,6RS,7RS)-7-bencilbiciclo[4.2.0]oct-7-il](ciano)acetato de etilo



20

El cianoéster de la preparación 23 (2,75 g, 12,5 mmol) en THF (60 ml) se añadió durante 1 h a una solución agitada de cloruro de bencilmagnesio (20 ml de una solución 1 M en éter, 20 mmol) en THF (20 ml) a -78°C en una atmósfera de

1/16/11
165

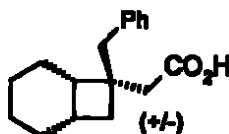
argón. Después de agitar durante 2 h a esta temperatura, la mezcla se inactivó por la adición de una solución saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico diluido 5 (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fase orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando una mezcla de cianoésteres diastereoméricos. El residuo se cromatografió (SiO_2 , 10 heptano/acetato de etilo, 4:1), dando 3,53 g de una mezcla de cianoésteres diastereoméricos en forma de un aceite transparente.

R_f (heptano-acetato de etilo, 4:1) = 0,30

ν_{max} (película) cm^{-1} 2247, 1740.

15 PREPARACIÓN 25

Ácido [(1RS,6RS,7SR)-7-bencilbiciclo[4.2.0]oct-7-il]acético



20

La mezcla de cianoésteres diastereoméricos de la preparación 24 (3,52 g, 11,3 mmol) e hidróxido potásico (3,8 g, 67,9 mmol) se calentó a 160°C en etilenglicol (75 ml) durante 72 h. Después de este tiempo, la mezcla se dejó

116
166

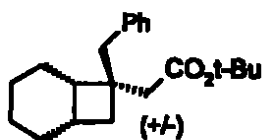
enfriar y se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico diluido hasta que la solución se acidificó por papel de pH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, 5 se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió (SiO_2 , acetato de etilo:heptano 1:4), dando 2,11 g del ácido diastereomérico racémico en forma de un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,31-7,22 (5H, m), 3,08 (1H, 10 d), 3,00 (1H, d), 2,56 (1H, m), 2,44 (1H, d), 2,38 (1H, d), 2,25 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,75 (1H, t), 1,71-1,30 (7H, m), 1,10 (1H, m).

EMBR (ES^-): m/z [M-H] 257.

PREPARACIÓN 26

15 [(1RS,6RS,7SR)-7-Bencilbiciclo[4.2.0]oct-7-il]acetato de terc-butilo



20 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,67 ml, 7,62 mmol) a una solución agitada del ácido de la preparación 25 (1,79 g, 6,93 mmol) en diclorometano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se añadió cuidadosamente dimetilformamida (0,25 ml) y la mezcla se

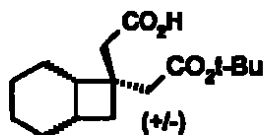
1166
167

dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). Se añadió cuidadosamente 2-metilpropan-1-ol (9 ml) en diclorometano (20 ml) a la 5 mezcla de reacción en una atmósfera de argón seguido de diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,4 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y después se añadió carbonato sódico ácido acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas 10 reunidas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO₂, heptano/acetato de etilo 98:2), dando un éster (2,42 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,33-7,19 (5H, m), 3,05 (1H, 15 d), 2,96 (1H, d), 2,53 (1H, m), 2,30-2,18 (3H, m), 1,90 (1H, m), 1,72 (1H, t), 1,65-1,55 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,47-1,00 (6H, m).

PREPARACIÓN 27

Ácido [(1RS,6RS,7SR)-7-(2-terc-butoxi-2-
20 oxoetil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acético



Se agitaron conjuntamente el éster de la preparación

1107
168

26 (6,93 mmol) y peryodato sódico (20,75 g, 97,02 mmol) en acetato de etilo (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y agua (30 ml) durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de rutenio (III) hidrato (0,03 g, 0,14 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió dietil éter (100 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadió ácido clorhídrico diluido (150 ml) a la mezcla, que después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 0,64 g del ácido.

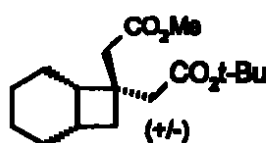
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,84 (1H, d), 2,75 (1H, d), 2,61-2,48 (3H, m), 2,17 (1H, m), 1,95-1,80 (3H, m), 1,78-1,30 (7H, m), 1,44 (9H, s).

115
169

PREPARACIÓN 28

Éster metílico del ácido [(1RS,6RS,7SR)-6-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acético

5



Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (1,2 ml de una solución 2 M en hexano, 2,4 mmol) a una solución 10 agitada del ácido de la preparación 27 (0,64 g, 2,28 mmol) en una mezcla de tolueno (10 ml) y metanol (2,5 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en 15 acetato de etilo (150 ml), se lavó con carbonato sódico ácido saturado (100 ml), ácido clorhídrico diluido (100 ml) y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida, dando 0,65 g del éster en forma de un aceite amarillo.

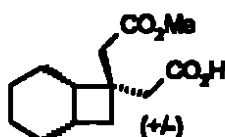
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,66 (3H, s), 2,83 (1H, d), 2,74 (1H, d), 2,57 (1H, d), 2,49 (1H, d), 2,15 (1H, m), 1,94-1,78 (3H, m), 1,72-1,06 (8H, m), 1,43 (9H, s).

~~1119~~
170

PREPARACIÓN 29

Ácido [(1RS,6RS,7SR)-7-(2-metoxi-2-oxoetil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acético

5



Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución agitada del éster de la preparación 28 (0,65 g, 2,19 mmol) en diclorometano (9 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico ácido y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico diluido y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo 6:4), dando 0,47 g del ácido en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,67 (3H, s), 2,84 (1H, d), 2,78 (1H, d), 2,74 (1H, d), 2,66 (1H, d), 2,49 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,95-1,81 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,63 (1H,

1170
171

m), 1,55-1,30 (5H, m), 1,07 (1H, m).

PREPARACIÓN 30

(2E)-(1R,5R)-biciclo[3.2.0]hept-6-ilideno acetato de
etilo/(2Z)-(1R,5R)-biciclo[3.2.0]hept-6-ilideno acetato de
5 etilo



10 Una solución de trietilfosfonoacetato (53,4 g, 238,3 mmol) en THF (25 ml) se añadió a una suspensión de una dispersión al 60% en THF (75 ml) de hidruro sódico (9,53 g; 238,3 mmol) manteniendo la temperatura entre 5 y 15°C. Se añadió una solución de (1R,5R)-biciclo[3.2.0]heptan-6-ona
15 (preparación 1A) (25 g, 226,9 mmol) en THF (150 ml) manteniendo la temperatura entre 5 y 15°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica que contenía el compuesto del título se
20 usó directamente en la siguiente etapa.

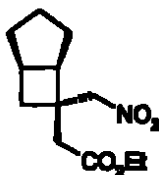
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,55 (1H, d), 4,15 (2H, q), 3,40 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,55 (1H, m), 1,8-1,5 (5H, m), 1,30 (3H, t).

1121
172

PREPARACIÓN 31

(1R,5R,6S)-[6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acetato de etilo

5



La solución de THF del compuesto de la preparación 30 (asumiendo 40,9 g de compuesto en un volumen total de 225 10 ml) se diluyó con THF (270 ml). Se añadieron TBAF.3H₂O (93,1 g; 295,0 mmol) y MeNO₂ (453,9 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (330 ml) y la mezcla bifásica se lavó con agua (165 ml), HCl ac. 15 2 M (165 ml + 100 ml) y después más agua (165 ml). La fase de tolueno que contenía el producto se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite rojo/pardo (90% (en 2 etapas)).

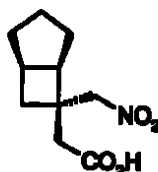
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,80 (2H, m), 4,15 (2H, m), 20 2,85 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,55 (2H, m), 2,20 (1H, m), 1,9-1,4 (7H, m), 1,25 (3H, t).

442
173

PREPARACIÓN 32

Ácido (1R,5R,6S)-[6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético

5



Una solución del nitroéster de la preparación 31 (200 g; 828,9 mmol) en THF (1,0 l) se combinó con NaOH ac. 2 M 10 (1,04 l; 2,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla bifásica se diluyó con tolueno (500 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se ajustó a pH 1-3 con HCl ac. concentrado y se extrajo con CH₂Cl₂ 15 (1,0 l + 600 ml). Las fases de CH₂Cl₂ que contenían el producto se concentraron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite naranja, que solidificó formando un sólido (163,4 g).

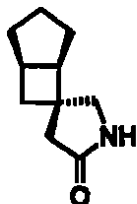
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,80 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,60 (3H, m), 2,20 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,70 (2H, m), 20 1,6-1,4 (4H, m).

1/1/73
174

PREPARACIÓN 33

(1RS,5RS,6SR)-Espiro[biciclo[3.2.0]heptano-6,3'-
pirrolidin]-5'-ona

5



El nitroéster de la preparación 31 (13,0 g, 53,9 mmol)
10 se agitó en metanol (125 ml) a 25°C sobre un catalizador de
esponja de níquel en una atmósfera de gas hidrógeno a 345
kPa. Después de 24 horas, el catalizador se retiró por
filtración a través de Arbocel y el disolvente se evaporó a
presión reducida. Después se cromatografió el residuo (SiO₂,
15 acetato de etilo), dando la lactama (4,76 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,86 (1H, s a), 3,40 (2H, s),
2,79-2,70 (1H, m), 2,54-2,47 (1H, m), 2,32 (1H, d), 2,12
(1H, t), 2,03 (1H, d), 1,86-1,60 (3H, m), 1,57-1,38 (4H,
m).

20 Microanálisis: Encontrado: C, 72,48; H, 9,15; N, 8,43.

C₁₀H₁₅NO requiere C, 72,69; H, 9,15; N, 8,48%.

[α]_D -28,4° (25°C).

Ejemplos de Composiciones Farmacéuticas

En los siguientes Ejemplos, el compuesto activo puede

1/10/11
175

ser cualquier compuesto de fórmula I-XXV y/o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo.

(i) Composiciones de comprimidos

- 5 Las siguientes composiciones A y B pueden prepararse por granulación en húmedo de los ingredientes (a) a (c) y (a) a (d) con una solución de povidona, seguida de la adición del estearato de magnesio y de compresión.

Composición A

	<u>mg/comp.</u>	<u>mg/comp.</u>
(a) Ingrediente activo	250	250
(b) Lactosa B.P.	210	26
(c) Almidón glicolato sódico	20	12
(d) Povidona B.P.	15	9
(e) Estearato de magnesio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

10 Composición B

	<u>mg/comp.</u>	<u>mg/comp.</u>
(a) Ingrediente activo	250	250
(b) Lactosa	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(c) Almidón glicolato sódico	20	12
(d) Povidona B.P.	15	9

176

(e) Estearato de magnesio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

Composición C

	<u>mg/comp.</u>
Ingrediente activo	100
Lactosa	200
Almidón	50
Povidona	5
Estearato de magnesio	<u>4</u>
	359

Las siguientes composiciones D y E pueden prepararse por compresión directa de los ingredientes mezclados. La lactosa usada en la formulación E es del tipo de compresión 5 directa.

Composición D

	<u>mg/comp.</u>
Ingrediente activo	250
Estearato de magnesio	4
Almidón NF15 pregelatinizado	<u>146</u>
	400

1/17/76
177

Composición E

	<u>mg/comp.</u>
Ingrediente activo	250
Estearato de magnesio	5
Lactosa	145
Avicel	<u>100</u>
	500

Composición F (Composición de liberación controlada)

	<u>mg/comp.</u>
(a)Ingrediente activo	500
(b)Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M Premium)	112
(c)Lactosa B.P.	53
(d)Povidona B.P.C.	28
(e)Estearato de Magnesio	<u>7</u>
	700

La composición puede prepararse por granulación en húmedo de los ingredientes (a) a (c) con una solución de 5 povidona, seguida de la adición del estearato de magnesio y de compresión.

Composición G (Comprimido con recubrimiento entérico)

Los comprimidos con recubrimiento entérico de la Composición C pueden prepararse recubriendo los comprimidos

11/17
198

con 25 mg/comprimido de un polímero entérico tal como acetato ftalato de celulosa, poli(acetato ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o polímeros aniónicos del ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto en el caso del Eudragit L, estos polímeros también deben incluir un 10% (en peso de la cantidad de polímero usada) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o durante el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

Composición H (Comprimido con recubrimiento entérico de liberación controlada)

Los comprimidos con recubrimiento entérico de la Composición F pueden prepararse recubriendo los comprimidos con 50 mg/comprimido de un polímero entérico tal como acetato ftalato de celulosa, poli(acetato ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o polímeros aniónicos del ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto en el caso del Eudragit L, estos polímeros también deben incluir un 10% (en peso de la cantidad de polímero usada) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o durante el almacenamiento. Los plastificantes

1/178
179

adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(ii) Composiciones de cápsulas

Composición A

5 Las cápsulas pueden prepararse mezclando los ingredientes de la Composición D anterior e introduciendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura de dos partes. La composición B (infra) puede prepararse de una forma similar.

10 Composición B

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Lactosa B.P.	143
(c) Almidón glicolato sódico	25
(d) Estearato de magnesio	<u>2</u>
	420

Composición C

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
	600

Las cápsulas pueden prepararse fundiendo el Macrogol BP, dispersando el ingrediente activo en el fundido e

1/199
180

introduciendo la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos partes.

Composición D

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	250
Lecitina	100
Aceite de <i>arachis</i>	<u>100</u>
	450

Las cápsulas pueden prepararse dispersando el 5 ingrediente activo en la lecitina y el aceite de *arachis* e introduciendo la dispersión en cápsulas blandas de gelatina elástica.

Composición E (Cápsulas de liberación controlada)

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Celulosa microcristalina	125
(c) Lactosa BP	125
(d) Etilcelulosa	<u>13</u>
	513

La formulación de cápsulas de liberación controlada 10 puede prepararse extruyendo los ingredientes (a) a (c) mezclados usando un extrusor, esferonizando después y secando el extruido. Los gránulos secos se recubren con una

7/180
181

membrana controladora de la liberación (d) y se introducen en cápsulas de gelatina dura de dos partes.

Composición F (Cápsula entérica)

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Ingrediente activo	250
(b) Celulosa microcristalina	125
(c) Lactosa BP	125
(d) Acetato ftalato de celulosa	50
(e) Ftalato de dietilo	<u>5</u>
	555

La composición de cápsulas entéricas puede prepararse 5 extruyendo los ingredientes (a) a (c) mezclados usando un extrusor, y después esferonizando y secando el extruido. Los gránulos secos se recubren con una membrana entérica (d) que contiene un plastificante (e) e introduciendo la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos partes.

10 Composición G (Cápsulas de liberación controlada con recubrimiento entérico)

Las cápsulas entéricas de la Composición E pueden prepararse recubriendo los gránulos de liberación controlada con 50 mg/cápsula de un polímero entérico tal 15 como acetato ftalato de celulosa, poli(acetato ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido

metacrílico (Eudragit L). Excepto en el caso del Eudragit L, estos polímeros también deben incluir un 10% (en peso de la cantidad de polímero usada) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o durante el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(iii) Composición de inyección intravenosa

Ingrediente activo	0,200 g
Tampón fosfato libre de pirógenos, estéril (pH 9,0) hasta	10 ml

El ingrediente activo se disuelve en la mayor parte del tampón fosfato a 35-40°C, después se enrasa y se filtra a través de un filtro de microporos estéril en viales de vidrio estériles de 10 ml (Tipo 1) que se cierran herméticamente con tapones y precintos estériles.

(iv) Composición de inyección intramuscular

Ingrediente activo	0,20 g
Alcohol bencílico	0,10 g
Glycofurol 75	1,45 g
Agua para inyección c.s. hasta	3,00 ml

El ingrediente activo se disuelve en el glycofurol. Después se añade el alcohol bencílico y se disuelve, y se añade agua hasta 3 ml. La mezcla se filtra después a través

1182
183

de un filtro de microporos estéril y se cierra herméticamente en viales de vidrio estériles de 3 ml (Tipo 1).

(v) Composición de jarabe

Ingrediente activo	0,25 g
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	1,00 g
Benzoato sódico	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada c.s. hasta	5,0 ml

5 El benzoato sódico se disuelve en una porción del agua purificada y se añade la solución de sorbitol. Se añade el ingrediente activo y se disuelve. La solución resultante se mezcla con el glicerol y después se enrasa con agua purificada hasta el volumen requerido.

10 (vi) Composición de supositorio

	<u>mg/supositorio</u>
Ingrediente activo	250
Grasa hidrogenada, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	<u>1770</u> 2020

Se funde una mitad del Witepsol H15 en un recipiente con una camisa calefactora de vapor a un máximo de 45°. El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 200 ml

1153
184

y se añade a la base fundida con mezclado, usando un aparato Silverson equipado con una cabeza cortante, hasta que se consigue una dispersión uniforme. Manteniendo la mezcla a 45°C, se añade el resto de Witepsol H15 a la 5 suspensión, que se agita para asegurar una mezcla homogénea. La suspensión entera se pasa después a través de un tamiz de acero inoxidable de 250lm y, con agitación continua, se deja enfriar a 40°C. A una temperatura de 38-40°C se introducen alícuotas de la mezcla en moldes de 10 plástico adecuados y los supositorios se dejan enfriar a temperatura ambiente.

(vii) Composición de óvulo vaginal

	<u>mg/óvulo</u>
Ingrediente activo (63 ml)	250
Dextrosa anhidra	380
Almidón de patata	363
Estearato de magnesio	<u>7</u>
	1000

Los ingredientes anteriores se mezclan directamente y se preparan los óvulos por compresión de la mezcla 15 resultante.

(viii) Composición transdérmica

Ingrediente activo	200 mg
--------------------	--------

1104
185

Alcohol USP

0,1 ml

Hidroxietilcelulosa

El ingrediente activo y el alcohol USP se gelifican con hidroxietilcelulosa y se introducen en un dispositivo transdérmico con una superficie específica de 10 cm².

5

Datos biológicos

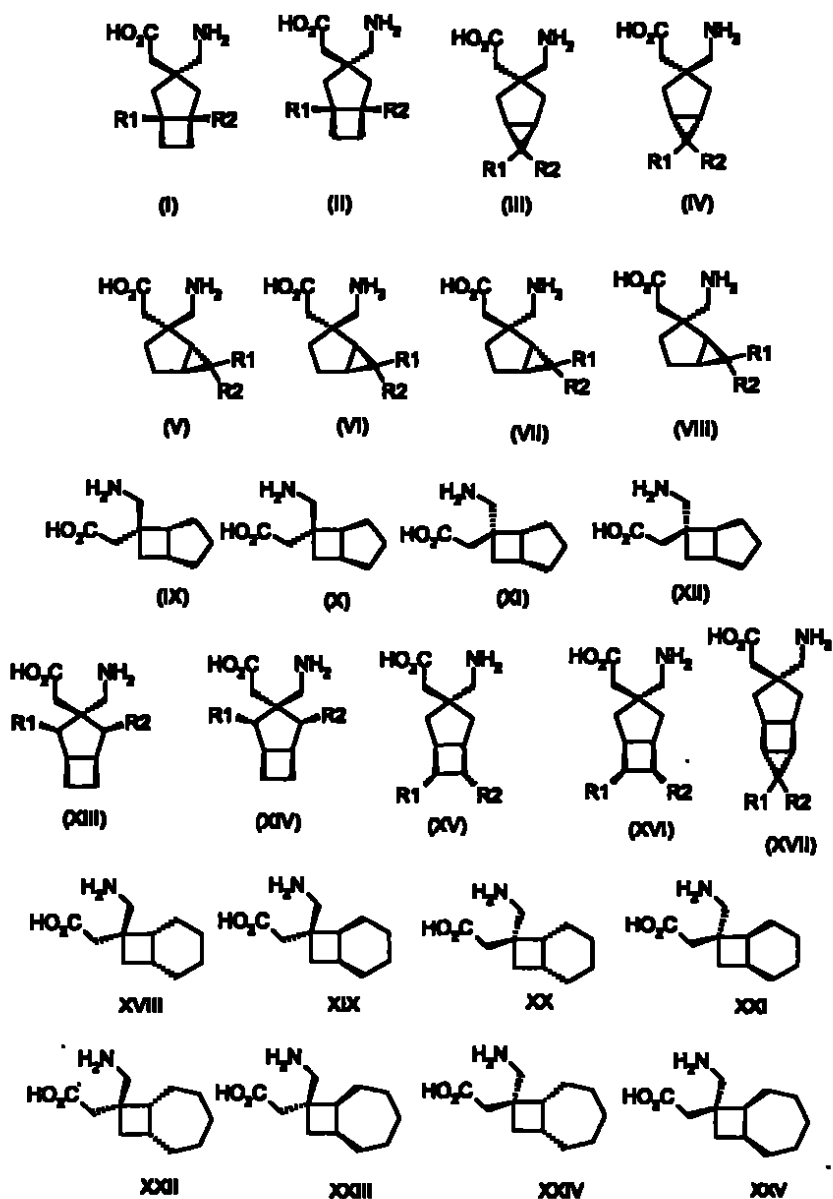
Los compuestos de los ejemplos 1 a 4 se ensayaron en los ensayos de unión a radioligandos descritos en este 10 documento y se encontró que tenían afinidades de unión de 46,8 a 600 nM respectivamente.

186
185

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XXV:



11/10
187

en la que cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo y bencilo, con la condición de que excepto en el caso de un compuesto de triciclooctano de fórmula (XVII), R^1 y R^2 no sean hidrógeno simultáneamente; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o un profármaco del mismo.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tanto R^1 como R^2 representan metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una sal, solvato o profármaco del mismo, seleccionado
15 entre:

Ácido ((1R, 5S)-3-aminometil-1,5-dimetil-
biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido ((1S, 5R)-3-aminometil-1,5-dimetil-
biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

20 Ácido ((1R, 5S)-3-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

Ácido ((1S, 5R)-3-aminometil-6,6-dimetil-
biciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

Ácido ((1S, 2S, 5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-

1102
188

biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1R,2S,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-

biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1S,2R,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-

5 biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1R,2R,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-

biciclo[3.1.0]hex-2-il)acético;

Ácido ((1R,5R,6S)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-

il)acético;

10 Ácido ((1S,5S,6S)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-

il)acético;

Ácido ((1R,5R,6R)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-

il)acético;

Ácido ((1S,5S,6R)-6-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-6-

15 il)acético;

Ácido *cis*-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-

biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido *trans*-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-

biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

20 Ácido ((1S,5R,6S,7R)-3-aminometil-6,7-dimetil-

biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido ((1S,5R,6R,7S)-3-aminometil-6,7-dimetil-

biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido ((1R,2S,5S)-7-aminometil-3,3-dimetil-

1165
189

triciclo[3.3.0.0]oct-7-il)acético;

Ácido ((1R,6R,7S)-7-aminometil-biciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;

5 Ácido ((1S,6S,7S)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;

Ácido ((1R,6R,7R)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;

Ácido ((1S,6S,7R)-7-aminometilbiciclo[4.2.0]oct-7-il)acético;

10 Ácido ((1R,7R,8S)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético;

Ácido ((1S,7S,8S)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético;

15 Ácido ((1R,7R,8R)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético; y

Ácido ((1S,7S,8R)-8-aminometilbiciclo[5.2.0]non-8-il)acético.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las 20 reivindicaciones 1-3, o una sal, solvato o profármaco del mismo, seleccionado entre:

Ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético;

Ácido [(1S,5S,6R)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-

~~1187~~
190

il]acético;

Ácido [(1RS,5RS,6RS)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]-acético;

Ácido [(1RS,6RS,7SR)-7-(aminometil)biciclo[4.2.0]oct-5 7-il]acético; y

Ácido [(1RS,6RS,7RS)-7-(aminometil)biciclo[4.2.0]oct-7-il]acético.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las 10 reivindicaciones 1-4, o una sal, solvato o profármaco del mismo, que es el ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético.

6. Una composición farmacéutica que comprende una 15 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de 20 las reivindicaciones 1-5, como un medicamento.

8. Un procedimiento para tratar una enfermedad seleccionada entre epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia, trastornos craneales, trastornos

11/10
191

neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, dolor visceral, trastornos funcionales
5 del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a un mamífero en
10 necesidad de dicho tratamiento.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad es dolor neuropático.
- 15 10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre epilepsia, ataques de debilidad, hipoquinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión,
20 ansiedad, pánico, dolor, síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, dolor visceral, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor

~~1101~~
192

pélvico, cistitis y pancreatitis.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es dolor neuropático.

5

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende:

(i) el tratamiento con ácido del correspondiente
10 isocianato/derivado éster de alquilo de 1-6 átomos de carbono de ácido carboxílico;

(ii) la hidrólisis de la lactama cíclica correspondiente;

(iii) la reducción del correspondiente nitro/ácido derivado, que puede estar opcionalmente insaturado; o

15 (iv) la reducción del correspondiente nitro/derivado bencil o difenilmetil éster, que puede estar opcionalmente insaturado.

11/192
193

RESUMEN

Los compuestos de la presente invención son aminoácidos bicíclicos o tricíclicos útiles en el tratamiento de la epilepsia, ataques de debilidad, 5 hipoquinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, artritis, trastornos neuropatológicos, trastornos del sueño, trastornos con dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Se incluyen 10 procedimientos para la preparación de los productos finales e intermedios útiles en el procedimiento. También se incluyen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos.

UK PATENT
DEPARTMENT
29 MAY 2002 PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Stuart, Peter Graham
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

RECEIVED	
NOTE	
WALS	
RECEIVABLE	

Date of mailing
(day/month/year)

27-05-2002

Applicant's or agent's file reference
PCS21001APGS

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 01146

International filing date (day/month/year)

03/04/2002

Priority date (day/month/year)

19/04/2001

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

26/04/2002

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

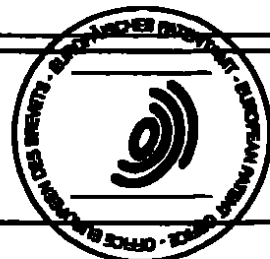


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

SMITH K M

Tel. (+31-70) 340-3479



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCS21001APGS	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 01146	International filing date (day/month/year) 03/04/2002	Priority date (day/month/year) 19/04/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07C229/28		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26/04/2002	Date of completion of this report 10/09/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) (July 1998)



1/106
196

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Int. Journal Application No.
PCT/IB 02/01146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/28 A61K31/195 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 28978 A (WARNER-LAMBERT) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application claims; examples	1-12
A	WO 99 21824 A (WARNER-LAMBERT) 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application claims; examples	1, 6-8, 10
A	WO 97 33859 A (WARNER-LAMBERT) 18 September 1997 (1997-09-18) claims; examples	1, 6-8, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2002

Date of mailing of the international search report

03/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5016 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Zervas, B

1/107
198

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,3-5 (all in part)

The scope of the claims 1 and 3 - 5 , in as far as the expression "prodrug" is concerned, is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

Andrés Póster

Fecha:



200

Folio 199

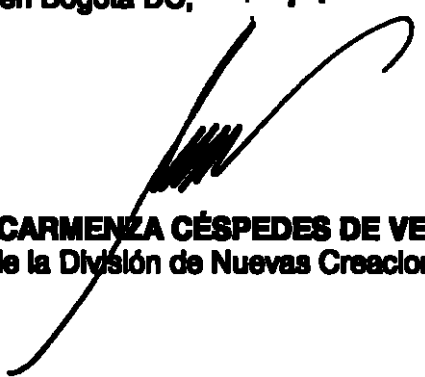
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

REFERENCIA:	Radicación No.	03-90380
	Solicitud Internacional	PCT/IB2002/01146
	Fecha inicio fase nacional	19/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1421
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 11 DIC. 2003


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

202056