

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCI

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-42440

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

DERIVADOS DE HETERODAZILO COMO LIGANDOS
SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA
ORL-1.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/506// A61F

71. SOLICITANTE

SCHERING CORPORATION.

DOMICILIO

2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH,
NY 07033-0530, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

CARLOS R. DIARTE.

22. BOGOTA, D.C.,

MAYO 07, 2004.

QF

SS

01/36

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04042440 00000000 Folios: 85
Fecha (RMD): 2004-05-07 17:07:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

1
**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Kenilworth, E.U.A.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____
Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____
Número 797827478ta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: DEEN TULSHIAN, GINNY D. HO, FAY W. NG.
Dirección: 4 Saddle Ridge Drive, Lebanon, NJ 08833, E.U.A.; 42 Chestnut Hill Drive
Murria Hill, NJ 07974, EUA; 560 Riverside Drive, Apt.15D, New York, NY 10027, EUA
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

PCT (86)
☒ Solicitud Internacional No. PCT/US02/35539 Fecha Noviembre 6, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/039469 Fecha Mayo 15, 2003

Título (54) DERIVADOS DE HETEROARILLO COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL
RECEPTOR DE NOCICEPTINA ORL-1.

Clasificación Internacional (51) A61F // A61K31/506 //

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI	☒	US	Noviembre 7, 2001	60/333,284
	☐			
	☐			
	☐			

Comprobante de pago No. 33,176 **Fecha** Abril 27, 2004

92

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copla de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copla 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, copla 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. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04042440 00000000 Folios: 85
Fecha (ICB): 2004-05-07 17:07:39
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MARC 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,176
FECHA : ABRIL 27 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22152651	27/04/2004	2,830,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey,
Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H.
Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

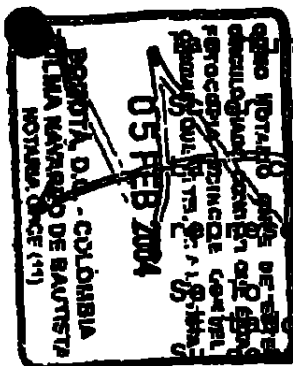
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando
funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de
Schering Corporation.

Certificaciones anteriores se basan en el Poder de
Representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Marguerite La Corte- Notario público,
de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copla archivo, para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987



APOSTILLE

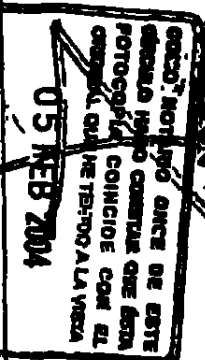
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-56 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana Maria 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.

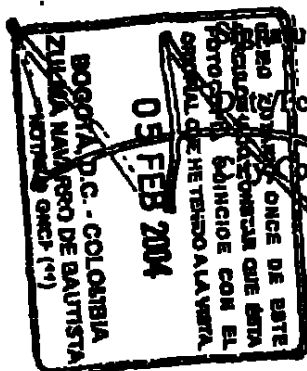
Poder

El suscrito,

domiciliado en

New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana Maria 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, desatir 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:

Edward H. Bazer
Edward H. Bazer, Senior Legal Director

August 7, 2003

Date/Fecha:

County/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-8200
FAX +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, August 7, 2003

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That Edward H. Mazer

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

119 Stateswood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

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

3. That SCHERING CORPORATION having its principal place of business located in 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, 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. Que con sede principal ubicada en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

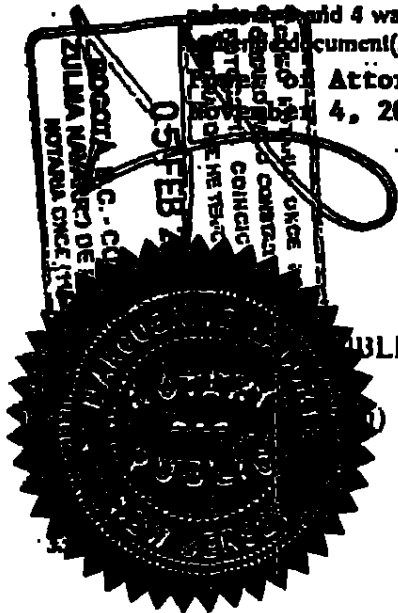
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following document(s):

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):

Power of Attorney, dated August 4, 2002.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003



8

Traducción Oficial No. 04-154

Efectuada el día 6 de abril de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su Identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Caso CN01511K1

CESIÓN

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros (1) Deen Tulshian, (2) Ginny D. Ho y (3) Fay W. Ng., domiciliados respectivamente en (1) Lebanon, New Jersey (2) Murray Hill, Nueva Jersey, (3) New York, New York, de **SCHERING CORPORATION**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en el 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033, Estados Unidos de América (en adelante denominada la "**CESIONARIA**"), por el presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a la mencionada **CESIONARIA** todo nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo en todos y cualesquiera de nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **DERIVADOS DE HETEROARILO COMO LIGANDOS**

475
María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 de 1971

A

SUPERIORES PARA RECEPTORES ORL-1 DE NOCICEPTINA oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos como la solicitud No. 10/288.976 presentada el 6 de noviembre de 2002, y/o por la Organización Mundial de Propiedad Intelectual como la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US02/35539 presentada el 6 de noviembre de 2002, con respecto al derecho de presentar solicitudes de patente en nombre de la CESIONARIA o de quien esta designe, en nombre de todos o cualesquiera de nosotros, a su elección, sobre los inventos y descubrimientos antedichos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los mencionados países que se deriven de la solicitud de patente arriba identificada conforme a la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, así como conforme a la Convención Interamericana relacionada con Inventos, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y conforme a cualquier otro arreglo internacional del cual los Estados Unidos sea o llegue a ser signatario, en cuanto respecta a todas y cualesquiera Patentes que se expidan basadas en cualesquiera de las solicitudes antedichas y en cualesquiera solicitudes que reivindiquen beneficios de prioridad con respecto a una solicitud de patente provisional o a otras solicitudes presentadas para dichos inventos, y en todas y

María del Pilar Iglesias
TRANSCRIPCION E
INTERPRETE OFICIAL
Escribana No. 174, Montevideo

cualesquiera continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prorrogas de cualesquiera de las mencionadas Patentes, las cuales serán de propiedad de la **CESIONARIA** y serán disfrutadas por todos sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales, abarcando la totalidad de la finalidad y de los términos para los cuales se otorguen las Patentes, tan ampliamente como si las mismas hubiesen sido nuestras y disfrutadas por nosotros de no ser por esta cesión.

Y por el presente convenimos y acordamos que en todo momento, a solicitud y por cuenta y gasto de la **CESIONARIA**, firmaremos y entregaremos todos y cualesquiera documentos que sean necesarios o convenientes para perfeccionar el título de los inventos y descubrimientos antedichos y de las solicitudes de patente y Patentes y continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prorrogas de las mismas en cabeza de la **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios, y demás representantes legales, incluyendo la firma y obtención de todos y cualesquiera documentos que comprueben esta cesión y venta, que puedan ser necesarios o apropiados para ser registrados ante la Oficina de Patentes de cualquier país involucrado, y que en cualquier momento, cuando se nos

Carlos del Pilar Iglesias
TRADUCTOR E
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 172 de 1980

11

solicite y por cuenta y gasto de la **CESIONARIA**, firmaremos cualesquiera solicitudes adicionales o de división con respecto a las patentes de los mencionados inventos y descubrimientos o a cualesquiera partes de los mismos y a solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación que se basen en las mencionadas Patentes y en Patentes que se expidan con respecto a las solicitudes adicionales o de división, y a las reexpediciones, renovaciones y prorrogas de las mismas, y otorgaremos todas las declaraciones juramentadas y adelantaremos todos los demás actos lícitos que se requieran para obtener las mismas o para contribuir a ello, sin necesidad de compensación posterior, pero por cuenta y gasto de la **CESIONARIA** y de sus sucesores, cesionarios, y demás representantes legales.

*Por el presente autorizamos a la **CESIONARIA** a insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la Fecha de Presentación de la mencionada Patente cuando este se le haya notificado oficialmente.

Firmado a los 16 días del mes de octubre de 2002 por:

(Fdo.) Deen Tulshian

(Fdo.) Ginny D. Ho

Shirley Cui Pitar Lázaro
TRANSLATORA F
INTERPRETE OFICIAL
Comisión de la FIC de la Corte Suprema

Firmado a los 14 días del mes de octubre de 2002 por:

(Fdo.) Fay W. Ng

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey - Condado de Unión

Por el presente certifico que el 16 de octubre de 2002 comparecieron personalmente ante mi Deen Tulshian y Ginny D. Ho, a quienes conozco como las personas que firmaron el instrumento precedente y quienes reconocieron ante mi haber firmado el mismo para los propósitos allí indicados.

(Fdo.) Denise A. Buffardi, Notario Público de Nueva Jersey, cuyo cargo vence el 17 de diciembre de 2006.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York

Por el presente certifico que el 14 de octubre de 2002 compareció Fay W. Ng, a quien conozco como la persona que firmó el instrumento precedente y quien reconoció ante mi haber firmado el mismo para los propósitos allí indicados.

(Fdo.) Ilegible, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo vence el 8-31-2005.

Marta del Pilar Iglesias
TRANSCRIPTA E
INTERPRETE OFICIAL
 No. 8744 Ambrosio

RECONOCIMIENTO**Caso CN01511K****Estado de Nueva - Condado de Morris**

Por el presente certifico que anexa se encuentra una copia fiel de la cesión original a **SCHERING CORPORATION**, de una solicitud de patente titulada "**DERIVADOS DE HETEROARILLO COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA RECEPTORES ORL-1 DE NOCICEPTINA**", cesión ésta que fue firmada el 16 de octubre de 2002 por Deen Tulshian y Ginny D. Ho y el 14 de octubre de 2002 por Fay W. Ng.

Fecha: 20 de febrero de 2004.

(Fdo.) Norma Gallina, Notario Público de Nueva Jersey, cuyo cargo vence el 27 de junio de 2005 (Sello Oficial del Notario).

Norma Gallina
DIRECTORA E
INTERPRETE OFICIAL
Comisión de Notarías

H

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por Norma Gallina
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Estado de Nueva Jersey.
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Trenton, Nueva Jersey 6. El 26 de febrero de 2004
7. Por parte de John E McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey.
8. Bajo el Número **A190984**
9. Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firmado por John E McCormac

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Maria del Pilar Iglesias.
María del Pilar Iglesias
C.C.41.339.183 de Bogotá

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Interprete Oficial según Resolución No. 819 del
10 de Abril de 1998 del Ministerio de Justicia

04/36
5

APOSTILLE

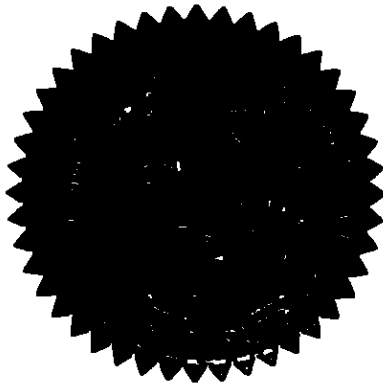
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NORMA GALLINA
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NORMA GALLINA, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 26TH DAY OF FEBRUARY 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A190984
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }

County of Morris }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled, "**HETEROARYL DERIVATIVES AS SUPERIOR LIGANDS FOR NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1**". said Assignment having been executed by Deen Tulshian and Ginny D. Ho on October 16, 2002 and by Fay W. Ng on October 14, 2002.

Date: February 20, 2004

Norma Gallina
Norma Gallina
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 27, 2005

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: CN01511K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) Deen Tulshian, (2) Ginny D. Ho, and (3) Fay W. Ng,

respectively residing at

(1) Lebanon, New Jersey, (2) Murray Hill, New Jersey, and (3) New York, New York,

(by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

HETEROARYL DERIVATIVES AS SUPERIOR LIGANDS FOR NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/288,976 filed on November 6, 2002, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US02/35539 filed on November 6, 2002, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

19

Executed this 16 day of October, 2002.

Deen Tulshian L.S.
Deen Tulshian

Executed this 16 day of October, 2002.

Ginny D. Ho L.S.
Ginny D. Ho

Executed this 14 day of October, 2002.

Fay W. Ng L.S.
Fay W. Ng

ACKNOWLEDGEMENT

State of N.J.)
County of Union) s.s.:

On this 16 day of October, 2002, personally appeared before me Deen Tulshian to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Denise A. Buffardi
Notary Public

DENISE A. BUFFARDI
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Dec. 17, 2006

ACKNOWLEDGEMENT

State of N.J.)
County of Union) s.s.:

On this 16 day of October, 2002, personally appeared before me Ginny D. Ho to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Denise A. Buffardi
Notary Public

DENISE A. BUFFARDI
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Dec. 17, 2006

19

ACKNOWLEDGEMENT

State of New York)
County of New York) s.s.:

On this 14th day of October, 2002, personally appeared before me Fay W. Ng to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Fay W. Ng
Notary Public
JUDY CHEN
Notary Public, State of New York
No. 4837922
Qualified in Westchester County
Certificate filed in New York County
Commission Expires 2-3-2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039469 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K
(21) International Application Number: PCT/US02/35539
(22) International Filing Date:
6 November 2002 (06.11.2002)
(29) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
60/333,284 7 November 2001 (07.11.2001) US
(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]:
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).

(72) Inventors: TULSHIAN, Deen: 4 Saddle Ridge Drive,
Lebanon, NJ 08833 (US); HO, Glenn, D.: 42 Chestnut
Hill Drive, Murray Hill, NJ 07974 (US); NG, Fay, W.: 560
Riverside Drive, Apt. 15D, New York, NY 10027 (US).
(74) Agent: MAGATTI, Anita, W.: Schering-Plough Corpora-
tion, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

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

(84) 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

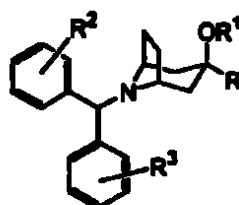
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC,
LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

without international search report and to be republished
upon receipt of that 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: HETEROARYL DERIVATIVES AS SUPERIOR LIGANDS FOR NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1



(I)



(a)

(57) Abstract: Novel compounds of the formula (I), wherein R is optionally substituted heteroaryl or (a); R¹ is H or C₁-C₄ alkyl; and R² and R³ are -Cl, -OCF₃, or halo; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, pharmaceutical compositions therefore, and the use of said compounds in the treatment of pain, anxiety, cough, asthma, depression and alcohol abuse are disclosed.

WO 03/039469 A2

28

HETEROARYL DERIVATIVES AS SUPERIOR LIGANDS FOR NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1

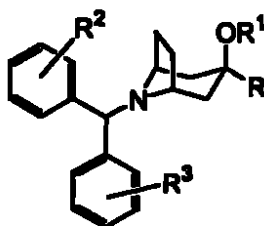
BACKGROUND

The present invention relates to nociceptin receptor ORL-1 agonist 8-(bis-
15 (halophenyl)methyl)-3-heteroaryl-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-ols and derivatives
thereof useful in treating cough, pain, anxiety, asthma, alcohol abuse or depression.
Pharmaceutical compositions comprising the compounds and combinations of the
claimed compounds with other agents for treating cough, allergy or asthma symptoms
are also disclosed.

20 8-(bis-(halophenyl)methyl)-3-heteroaryl-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-ols were
generically, but not specifically, disclosed in US 6,262,066 B1 and WO 01/07050 as
being useful in the treatment of cough, pain, anxiety, asthma, alcohol abuse or
depression. Compounds of the present invention represent a selection invention over
US 6,262,066 B1 and WO 01/07050.

SUMMARY OF THE INVENTION

Compounds of the present invention are represented by formula I



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein



R^1 is H or C_1-C_3 alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of $-CH_3$, $-OCH_3$, fluoro, chloro, bromo and iodo;

R^4 is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of H, halo, (C_1-C_3) alkyl, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^6$, $-(CH_2)_n-NHSO_2R^5$, $-(CH_2)_n-NH(CH_2)_2NR^5R^6$, $-(CH_2)_n-NHC(O)NR^5R^7$, $-(CH_2)_n-NH(CH_2)_2OR^5$ and 1-piperazinyl;

n is 0, 1, 2 or 3;

R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of H and C_1-C_3 alkyl; and

R^7 is H, C_1-C_3 alkyl or amino(C_1-C_3)alkyl.

In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of the present invention are agonists of the ORL-1 receptor, and therefore, in another aspect, the invention relates to a method of treating pain, anxiety, cough, asthma, alcohol abuse or depression, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of at least one compound of formula I.

In another aspect, the invention relates to a method of treating cough, comprising administering to a mammal in need of such treatment: (a) an effective amount of at least one compound of formula I; and (b) an effective amount of one or more additional agents for treating cough, allergy or asthma symptoms selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H_3 inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, NK_1 , NK_2 and NK_3 tachykinin receptor antagonists, and $GABA_B$ agonists.

In still another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula I and one or more additional agents selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H_3 inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives,

expectorants, NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists, and GABA_B agonists.

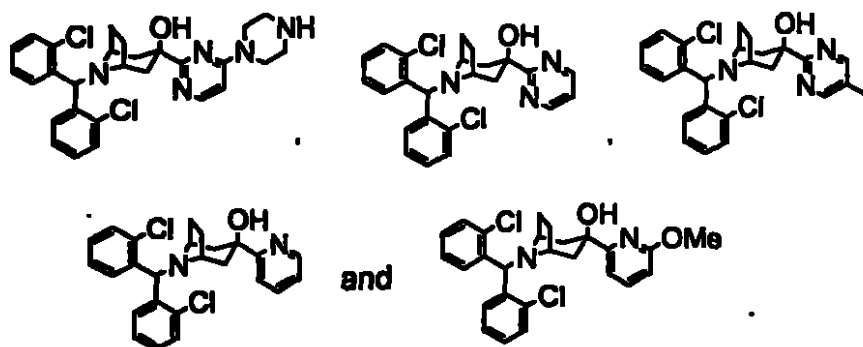
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 Referring to formula I, above, preferred compounds of the invention are those wherein R² and R³ are in the 2-position on the phenyl rings. Also preferred are compounds wherein the same halo atom is selected for each of R² and R³. More preferred are compounds wherein R² is chloro and R³ is chloro, with compounds wherein R² is 2-chloro and R³ is 2-chloro being most preferred.

10 Also preferred are compounds wherein R is R⁴-heteroaryl wherein heteroaryl is pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrazolyl or indolyl, in particular 2-pyridyl or 2-pyrimidinyl. Preferred definitions of R⁴ are hydrogen, (C₁-C₆) alkyl, -OR⁵ and 1-piperazinyl. More preferred definitions of R are 2-pyrimidinyl, 5-ethyl-2-pyrimidinyl, 4-(1-piperazinyl)-2-pyrimidinyl, 2-pyridyl and 6-methoxy-2-pyridyl.

15 R¹ is preferably H or -CH₃, with H being more preferred.

The following individual compounds are especially preferred:



A preferred indication for compounds of formula I is for the treatment of cough.

20 As used herein, the following terms are used as defined below unless otherwise indicated:

halo represents fluoro, chloro, bromo and iodo;

25 heteroaryl represents cyclic aromatic groups of 5 or 6 atoms or bicyclic groups of 9 to 10 atoms having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S or N, said heteroatom(s) interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, provided that the rings do not contain adjacent oxygen and/or sulfur atoms. Nitrogen atoms can form an N-oxide. All regioisomers are contemplated, e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl. Typical 6-membered heteroaryl groups are pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,

pyridazinyI and the N-oxides thereof. Typical 5-membered heteroaryl rings are furyl, thienyl, pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl and isoxazolyl.

Bicyclic groups typically are benzo-fused ring systems derived from the heteroaryl groups named above, e.g. quinolyl, phthalazinyI, quinazolinyI, benzofuranyI,

5 benzothienyl and indolyl. The heteroaryl ring can be substituted with 1-4 R⁴ groups, wherein any of the available substitutable carbon or nitrogen atoms in said heteroaryl group may be optionally and independently substituted.

Certain compounds of the invention may exist in different stereoisomeric forms (e.g., enantiomers, diastereoisomers and atropisomers). The invention contemplates
10 all such stereoisomers both in pure form and in mixture, including racemic mixtures.

Certain compounds will be acidic in nature, e.g. those compounds which possess a carboxyl or phenolic hydroxyl group. These compounds may form pharmaceutically acceptable salts. Examples of such salts may include sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also contemplated are salts
15 formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

Certain basic compounds also form pharmaceutically acceptable salts, e.g., acid addition salts. For example, pyrido-nitrogen atoms may form salts with strong acid, while compounds having basic substituents such as amino groups also form
20 salts with weaker acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those skilled in the art. The salts are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional
25 manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous NaOH, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the acid and base salts are otherwise equivalent to their respective free base
30 forms for purposes of the invention.

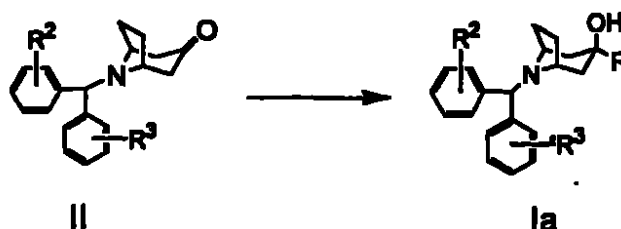
All such acid and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered

93

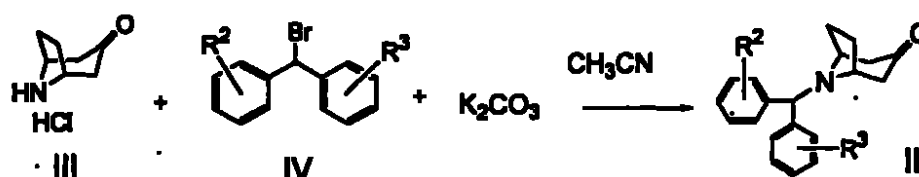
equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Compounds of the invention can be prepared by known methods from starting materials either known in the art or prepared by methods known in the art.

- 5 A typical method for preparing the compounds of formula Ia wherein R¹ is H comprises reacting an 8-[bis-(halophenyl)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one of formula II with a lithium derivative of a heteroaryl:



- 10 The starting material of formula II can be prepared according to the following reaction scheme:



- 15 The compound of formula II can be prepared by alkylation of piperidine derivative III with diphenyl-bromomethane derivative IV in the presence of a base such as K₂CO₃, in a solvent such as CH₃CN, at 80°C. Compounds of formulas III and IV are known or can be prepared by known methods.

Compounds of the present invention and preparative starting materials thereof exemplified below should not be construed as limiting the scope of the disclosure.

- 20 The following solvents and reagents are referred to herein by the abbreviations indicated: tetrahydrofuran (THF); ethanol (EtOH); methanol (MeOH); ethyl acetate (EtOAc); lithium diisopropyl amide (LDA); triethylamine (Et₃N) and N,N-dimethylformamide (DMF). Room temperature is abbreviated as RT.

Preparation 1

8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-one, hydrochloride salt



- 25 Add α-chloroethyl chloroformate (15.4g, 108 mmol) to a solution of tropinone (10g, 71.84 mmol) in dichloroethane (200 ml) dropwise at 0°C. Heat the reaction to

reflux for 2h. Evaporate the solvent to produce a brown residue. Dissolve the residue in MeOH (200 ml) and heat it to reflux for 2h. Evaporate the MeOH and stir the solid in EtOAc, filter, collect the solid and wash with ether to give the product (7 g). Crude product was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.45 (s, br, 2H), 3.35 (dd, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.49 (dd, 2H), 2.0 (m, 2H).

Preparation 2

Bis(2-chlorophenyl)-bromomethane



Step 1:

10 Add NaBH₄ (1.5g, 39.82 mmol) to a solution of 2,2'-dichlorobenzophenone (5g, 19.9 mmol) in MeOH (40 ml) at RT and stir for 2h. Quench the reaction with H₂O, neutralize with 1N HCl and remove the MeOH. Extract the residue with EtOAc, wash with brine, dry over MgSO₄ and concentrate to give the desired compound (5 g) as white solid, which was used for next step reaction without purification.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (m, 4H), 7.35 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 2.58 (d, 1H, OH).

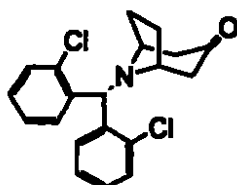
Step 2:

Treat the product of Step 1 (20.36g, 80.47 mmol) in CH₂Cl₂ with SOBr₂ (30.11g, 144.85 mmol) at 0°C and stir it at RT overnight. Quench the reaction with ice and NaHCO₃ (aq), extract with CH₂Cl₂, dry and filter. Remove the solvent to produce the
20 desired bromide (23.6 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.0 (s, 1H).

Preparation 3

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one



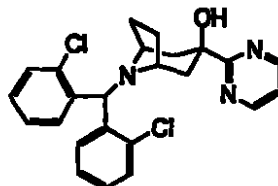
25 Heat a mixture of the products from Preparation 1 (26 g, 161 mmol) and Preparation 2 (53 g, 168 mmol) and K₂CO₃ (110 g, 796 mmol) in anhydrous CH₃CN (410 ml) to 80°C for 80h. Cool the reaction mixture to RT and filter. Evaporate the solvent and purify the solid by flash column chromatography (4%, 7% EtOAc/Hexane)

JA

to obtain the desired compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.9 (d, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 3.35 (s, br, 2H), 2.7 (dd, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (d, 2H), 1.65 (dd, 2H).

Example 1

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



5

Step 1: 2-Tributylstannylpyrimidine

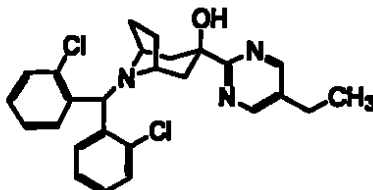
Prepare this compound according to the procedure described by Sandosham et al, *Tetrahedron* (1994), 50, 275-284). Prepare fresh LDA from diisopropyl amine (25 ml, 178 mmol) and *n*-BuLi (2.5 M, 70 ml, 175 mmol) in THF (230 ml). Treat the LDA solution with a solution of tributyltin hydride (142 ml, 156 mmol) in THF (30 ml) dropwise at 0° C and stir for an additional 15 min after completion of addition. Cool the reaction mixture to -78° C, add a solution of 2-chloropyrimidine (15g, 131 mmol) in THF (100 ml) dropwise and stir the reaction mixture for 3 h at -78° C, then allow the reaction mixture to warm to 0° C over a period of 30 min. Pour the reaction mixture on saturated aqueous NH_4Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the desired compound as a light yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.65 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 1.6 (m, 6H), 1.3 (m, 6H), 1.1 (m, 6H), 0.85 (t, 9H).

Step 2:

Add *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 16.5 ml, 41.2 mmol) dropwise to the solution of the product of Step 1 (15 g, 40.6 mmol) in THF (80 ml) at -78° C and maintain the reaction at this temperature for 45 min. To this solution, add a solution of the product of Preparation 3 (6 g, 16.7 mmol) in THF (30 ml) dropwise and stir the reaction mixture for additional 3h at -78° C. Warm the reaction mixture to RT over a period of 1.5 h. Pour the reaction mixture on saturated aqueous NH_4Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound as light white solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.86 (s, 1H, OH), 3.20 (m, br, 2H), 2.60 (dd, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.68 (d, 2H).

Example 2

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(5-ethyl-2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

**Step 1: 5-Ethyl-2-tributylstannylpyrimidine**

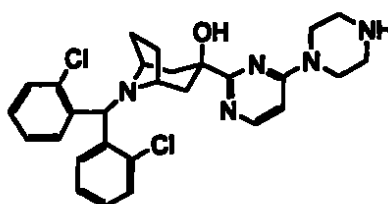
- 5 Using the procedure described in Example 1, Step 1, use LDA, tributyltin hydride (23.8 g, 81.78 mmol) and 2-chloro-5-ethylpyrimidine (10 g, 70 mmol) to obtain the desired compound (6 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55-(s, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.55 (m, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.25 (t, 3H), 1.15 (t, 6H), 0.85 (t, 9H).

Step 2:

- 10 Add n-BuLi (2.5M, 6.5 ml, 16.33 mmol) dropwise to the solution of the product of Step 1 (5.9g, 14.85 mmol) in THF at -78°C and maintain the reaction at -78°C for 30 minutes. To this, add the product from Preparation 3 (5.34 g, 14.85 mmol). Slowly warm the reaction mixture to RT and stir at RT overnight. Pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers,
- 15 dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound as white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.6(s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 5.6 (s, 1H), 4.85 (s, 1H, OH), 3.2 (s, br, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.30 (t, 3H).

Example 3

- 20 **8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-[4-(1-piperazinyl)-2-pyrimidinyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol**

**Step 1: 4-Chloro-2- tributylstannylpyrimidine**

- 25 Using the procedure described in Example 1, Step 1, use LDA, tributyltin hydride (10.8g, 37.2 mmol) and 2,4-dichloropyrimidine (5.2g, 34.9 mmol) to obtain the desired compound (6.3 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 1.58 (m, 6H), 1.30 (q, 6H), 1.18 (t, 6H), 0.86 (t, 9H).

95

Step 2: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(4-chloro-2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

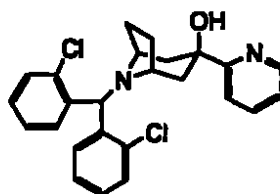
Add n-BuLi (2.5M, 8.0 ml, 20.0 mmol) dropwise to the solution of the product from Step 1 (6.3 g, 16.2 mmol) in THF (30 ml) at -78°C and maintain the reaction at this temperature for 30 min. To this, add the product from Preparation 3 (4.0 g, 11.1 mmol). Slowly warm the reaction mixture to RT and stir at RT overnight. Pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound as light brown foam. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61(d, 1H), 7.93(d, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.33 (s, 1H, OH), 3.18 (s, br, 2H), 2.58 (dd, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.65 (d, br, 2H).

Step 3:

Add piperazine (20 mg, 0.23 mmol) to a solution of the product of Step 2 (25 mg, 0.05 mmol) in EtOH (4 ml) at RT. Stir the reaction mixture at 80°C overnight. Extract and purify to produce the title compound (20 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.33 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.67 (s, br, 4H), 3.15 (s, br, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.59 (dd, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.57 (d, br, 2H).

Example 4

8-[Bis(2-Chlorophenyl)methyl]-3-(2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

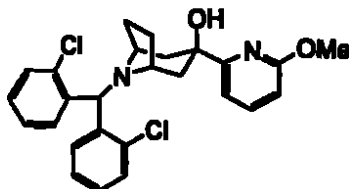


Add n-BuLi (2.5 M in hexane, 1.5 ml, 3.8 mmol) dropwise to a solution of 2-bromopyridine (0.50 g, 3.10 mmol) in THF (1 ml) at -78°C and stir for 1 h. To this, add a solution of Preparation 3 (0.5 g, 1.4 mmol) in THF (1.5 ml) dropwise and stir the reaction mixture for an additional 3.5 h at -78°C. Warm the reaction mixture to 0°C over a period of 1 h, pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound as a pale yellow solid (400 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.61 (d,

1H), 7.28 (m, 4H), 7.16 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 5.54 (s, 1H, OH), 3.18 (s, br, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.32 (dd, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.72 (d, br, 2H).

Example 5

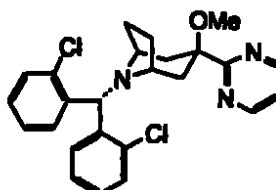
8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(6-methoxy-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Add n-BuLi (2.5 M in hexane, 1.5 ml, 3.8 mmol) dropwise to a solution of 2-bromo-6-methoxypyridine (700 mg, 3.7 mmol) in THF (2 ml) at -78°C and stir for 0.5h. To this, add a solution of Preparation 3 (600 mg, 1.7 mmol) in THF (3 ml) dropwise and stir the reaction mixture for additional 1 h at -78°C. Warm the reaction mixture to 0°C over a period of 2.5 h. Pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound (0.5 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.15 (s, 1H, OH), 3.96 (s, 3H), 3.17 (s, br, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.74 (d, br, 2H).

Example 6

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-methoxy-3-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane

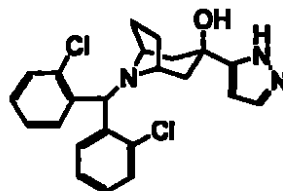


Treat the product of Example 1 (300 mg, 0.68 mmol) in THF (3ml) and DMF (1 ml) with NaH (30 mg, 0.75 mmol) at 0°C for 30 min. Add CH₃I and warm the reaction mixture up to RT. After stirring overnight, quench the reaction mixture with H₂O, extract with EtOAc, wash with brine, dry and concentrate. Purify the resultant residue by column chromatography to obtain the title compound (0.25, g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (t, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.15 (s, br, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.38 (dd, 2H), 2.12 (m, 6H).

96

Example 7

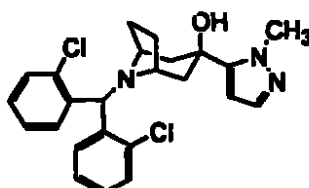
8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(1H-pyrazol-5-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



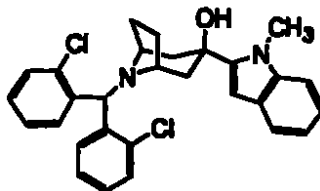
Add formaldehyde (37% wt, 1.5 ml, 50 mmol) to pyrazole (0.68 g, 10 mmol) in water (4 ml) at RT; stir at RT overnight. Extract with CH_2Cl_2 , dry (Na_2SO_4) and concentrate to give 1-hydroxymethylpyrazole. Add freshly prepared LDA (2.63 mmol) in THF to a solution of 1-hydroxymethylpyrazole (129 mg, 1.31 mmol) in THF (2 ml) at -78°C , stir at -20°C for 40 min. and cool to -78°C . To this, add a solution of the product from Preparation 3 (236 mg, 0.65 mmol) in THF (3 ml) dropwise and stir the reaction mixture for additional 2 h at -78°C . Warm the reaction mixture to RT and stir overnight. Pour the reaction mixture into saturated aqueous NH_4Cl and extract with ether. Combine the organic layers, dry, filter and concentrate. Purify the residue by preparative thin layer chromatography and HPLC to produce the title compound (25 mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.2 (s, br, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.20 (t, 2H), 6.2 (s, br, 1H), 5.9 (s, 1H), 3.2 (s, br, 2H), 2.55 (d, 2H), 2.41 (dd, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.95 (d, 2H).

Example 8

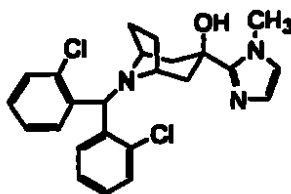
8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(1-methyl-pyrazol-5-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Add NaH (9.84 mg, 0.246 mmol) to a solution of Example 8 (70 mg, 0.164 mmol) in THF at 0°C and stir for 30 min. Add CH_3I (34.89 mg, 0.246 mmol), warm to RT and stir overnight. Quench the reaction with saturated aqueous NH_4Cl , extract with EtOAc, dry (Na_2SO_4), filter and concentrate. Purify the residue by preparative thin layer chromatography to produce the title compound (51 mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (d, 2H), 7.3 (m, 6H), 7.15 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (s, br, 2H), 2.6 (s, 1H), 2.2-2.4 (m, 6H), 1.85 (d, 2H).

Example 9**8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol**

Add n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.32 ml, 0.51 mmol) dropwise to a solution of 1-methylindole (67 mg, 0.51 mmol) in THF (2 ml) at -20°C, warm to RT, stir for 3.5 h and cool to -78°C. To this, add a solution of the product from Preparation 3 (92 mg, 0.26 mmol) in THF (2 ml). Warm the reaction mixture to RT and stir for 1.5 h. Pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by preparative thin layer chromatography to produce the title compound (5 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.05-7.35 (m, 9H), 6.45 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.20 (s, br, 2H), 2.55 (dd, 2H), 2.15 (br, s, 4H), 2.1 (d, 2H).

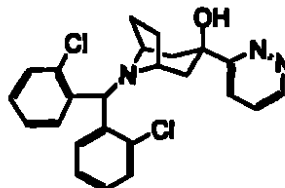
Example 10**8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol**

Add n-BuLi (2.5 M in hexane, 0.60 ml, 1.50 mmol) dropwise to a solution of 1-methylimidazole (0.15 g, 1.88 mmol) in THF (2 ml) at -78°C and stir for 1.5 h. To this, add a solution of the product from Preparation 3 (0.20 g, 0.55 mmol) in THF (2 ml) dropwise and stir the reaction mixture for additional 2 h at -78°C. Warm the reaction mixture to ambient temperature for overnight, pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound as pale yellow solid (80 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.63 (d, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (br s, 2H), 2.45 (d, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.81 (d, 2H).

27

Example 11

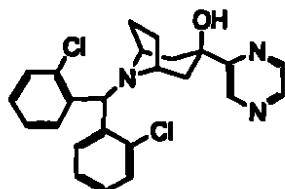
8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(3-pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Add n-BuLi (2.5 M in hexane, 4.8 ml, 12.0 mmol) dropwise to a solution of
5 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1.67 g, 11.9 mmol) in THF (40 ml) at -78°C and stir for
0.5 h. Warm the reaction mixture to 0°C for 0.5 h. Cool the reaction mixture to -78°C,
add a solution of pyridazine (0.94 g, 11.7 mmol) in THF (5 ml) dropwise and stir the
reaction mixture for 15 min at -78°C. To this, add a solution of the product from
Preparation 3 (1.0 g, 2.8 mmol) in THF (5 ml) dropwise and stir the reaction mixture
10 for additional 1 h at -78°C. Warm the reaction mixture to ambient temperature for
overnight. Pour the reaction mixture into saturated aqueous NH₄Cl and extract with
EtOAc. Combine the organic layers, dry and concentrate. Purify the residue by
column chromatography to produce the title compound (300 mg). ¹H NMR (CDCl₃)
δ 9.10 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.26 (t, 2H),
15 7.14 (t, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.23 (m, 2H),
1.80 (d, 2H).

Example 12

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

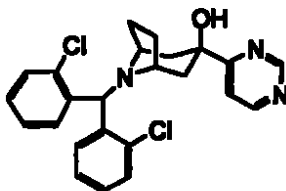


20 Add t-BuLi (1.7 M in pentane, 6.0 ml, 10.2 mmol) dropwise to a solution of
iodopyrazine (1.0 g, 4.9 mmol) in diethyl ether (20 ml) at -50°C and stir for 0.5 h. To
this, add a solution of the product from Preparation 3 (1.0 g, 2.8 mmol) in THF (4 ml)
dropwise and stir the reaction mixture for additional 1.5 h at -50°C. Warm the
reaction mixture to ambient temperature for overnight. Pour the reaction mixture into
25 saturated aqueous NH₄Cl and extract with EtOAc. Combine the organic layers, dry
and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title
compound (400 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.29

(d, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.14 (t, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.76 (d, 2H).

Example 13

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(4-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Step 1: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(5-bromo-4-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

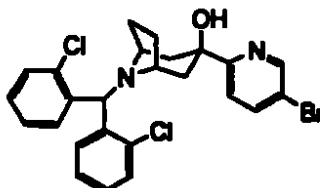
Add precooled (dry ice), freshly prepared LDA (2.77 mmol) in THF (5 ml) to a solution of 5-bromopyrimidine (450 mg, 2.77 mmol) and the product from Preparation 3 (1g, 2.77 mmol) in THF (5 ml) dropwise and stir at RT overnight. Quench the reaction with ice-H₂O, extract with EtOAc, dry, filter and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the desired compound (187 mg).

Step 2:

Hydrogenate the product of Step 1 (22 mg) in CH₃OH-EtOAc (1:1, 10 ml) and NH₃/CH₃OH (7N, 1 ml) in the presence of Lindlar catalyst at 1 atm for 2 h, filter and concentrate to produce the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.19 (t, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.50 (dd, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.65 (d, 2H).

Example 14

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(5-bromo-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

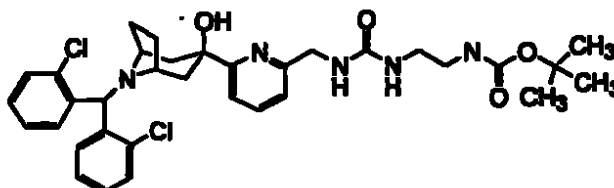


Add BuLi (1.6 M in hexane, 1.59 ml, 2.54 mmol) to 2,5-dibromopyridine (501 mg, 2.12 mmol) in toluene (13 ml) at -78°C and stir for 2 h. Add the product from Preparation 3 (501 mg, 2.12 mmol) in toluene (2 ml) at -78°C and stir for 3h. Warm to RT, quench with saturated aqueous NH₄Cl, extract with CH₂Cl₂, dry and concentrate. Purify the residue by preparative thin layer chromatography and HPLC to give the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (m, 4H),

7.19 (t, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 2.15-2.40 (m, 4H), 1.75 (d, 2H).

Example 15

1,1-Dimethylethyl [2-[[[6-[8-[bis(2-chlorophenyl)methyl]-3hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]-
oct-3-yl]-2-pyridinyl]methyl]amino]carbonyl]amino]ethyl]carbamate



Step 1: 2-Bromo-6-hydroxymethylpyridine

Add NaBH₄ (1.46 g, 38.58 mmol) to 6-bromo-2-pyridine carboxylaldehyde (5.32 g, 28.58 mmol) in CH₃OH at 0°C and stir at 0°C for 1 h, extract with CH₂Cl₂, dry over Na₂SO₄ and concentrate to give the desired compound.

Step 2: 2-Bromo-6-(t-butyldimethylsiloxymethyl)pyridine

Add imidazole (3.01 g, 44.19 mmol) to a solution of the product from Step 1 (5.54 g, 29.46 mmol) and t-butyldimethylsilyl chloride (4.97 g, 32.99 mmol) in CH₂Cl₂ (60 ml) at RT and stir overnight. Filter the reaction mixture and concentrate the filtrate. Purify the residue by chromatography to give the desired compound.

Step 3: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(6-(t-butyldimethylsiloxymethyl)-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Add n-BuLi (1.6 M in hexane, 7.2 ml, 11.49 mmol) to the product from Step 2 (3.29 g, 10.88 mmol) in THF (5 ml) at -78°C and stir for 1 h. Add the product from Preparation 3 (1.84 g, 5.11 mmol) in THF (14 ml) at -78°C and slowly warm to 0°C (~2 h). Quench the reaction mixture with saturated aqueous NH₄Cl, extract with EtOAc, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired compound.

Step 4: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(6-hydroxymethyl)-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Add tetrabutylammonium fluoride (2.1 g, 8.04 mmol) to a solution of the product from Step 3 (2.34 g, 4.01 mmol) in THF (30 ml) at RT and stir overnight. Quench the reaction mixture with saturated aqueous NaHCO₃, extract with EtOAc, dry over Na₂SO₄ and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired compound.

Step 5: 3-[6-(Azidomethyl)-2-pyridinyl]-8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Add diphenylphosphoryl azide (272 mg, 0.99 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (150 mg, 0.99 mmol) to the product from Step 4 (404 mg, 0.86 mmol) at 0°C, stir for 20 min., warm to RT then stir at 50°C for 1 h. Cool to RT and stir overnight. Quench the reaction with H₂O and saturated aqueous NH₄Cl, extract with CH₂Cl₂, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired compound.

Step 6: 3-[6-(Aminomethyl)-2-pyridinyl]-8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

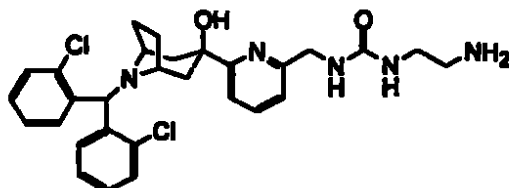
Add Lindlar catalyst (44 mg) to a suspension of the product from Step 5 (279 mg) in a mixture of EtOAc and CH₃OH in the presence of 7N NH₃ in CH₃OH (1 ml). Hydrogenate the mixture at 1 atm for 1.5 h, filter through celite, wash with NH₃/CH₃OH (3.5 N) and concentrate to give the desired compound.

Step 7:

Add triphosgene (34.8 mg, 0.117 mmol) and diisopropylethylamine (222 mg, 1.675 mmol) to a solution of the product from Step 6 (157 mg, 0.335 mmol) in toluene (10 ml) at RT under argon. Heat to 120°C and stir for 2.5 h. Cool to RT, add N-Boc-ethylenediamine (65 mg, 0.42 mmol) and stir overnight. Quench the reaction with saturated aqueous NH₄Cl, extract with EtOAc, dry over Na₂SO₄ and concentrate. Purify the residue by preparative thin layer chromatography to give the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 5.25 (b, s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.15-2.45 (m, 6H), 1.65 (d, 2H).

Example 16

N-(2-(Aminoethyl)-N'-[[6-[8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-pyridinyl]methyl]urea



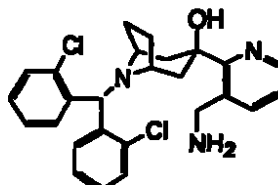
Add HCl (1N in ether, 1.0 ml) to a solution of Example 15 (53 mg) in CH₂Cl₂ and CH₃OH at RT and stir until LC-MS indicated the complete consumption of

99

Example 15 to give the title compound as the hydrochloride salt. ESI-MS 554.1 (100, M⁺).

Example 17

3-[3-(Aminomethyl)-2-pyridinyl]-8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Step 1: 2-Bromo-3-hydroxymethylpyridine

Add ethyl chloroformate (3.17 g, 29.28 mmol) to a solution of 2-bromo-3-pyridinecarboxylic acid (5.63 g, 27.89 mmol) and Et₃N (2.96 g, 29.28 mmol) in toluene (150 ml) at RT and stir for 1 h., filter and concentrate. Dissolve the residue in THF (93 ml), add to a suspension of LiAlH₄ (1.11 g, 29.28 mmol) in THF (37 mmol) dropwise at -78°C and stir for 30 min. Quench the reaction with saturated aqueous NH₄Cl, stir at RT for 1 h, filter through celite, extract with EtOAc, dry over Na₂SO₄ and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the desired compound.

Step 2: 2-Bromo-3-(t-butyldimethylsiloxymethyl)pyridine

Follow the procedure of Step 2 of Example 15, using 2-bromo-3-hydroxymethylpyridine (3.66 g, 19.48 mmol), t-butyldimethylsilyl chloride (5.87 g, 38.97 mmol) and imidazole (3.31 g, 48.71 mmol) to give the desired compound (6.38 g).

Step 3: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(3-(t-butyldimethylsiloxymethyl)-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Follow the procedure of Step 3 of Example 15, using the product from Step 2 (6.38 g, 21.1 mmol), n-BuLi (1.6 M in hexane, 14.5 ml, 21.1 mmol) and the product from Preparation 3 (7.60 g, 21.1 mmol) to give the desired product.

Step 4: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(3-hydroxymethyl)-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Follow the procedure of Step 4 of Example 15, using the product from Step 3 (12.3 g, 21.1 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (11g, 42.2 mmol) to give the desired compound.

Step 5: 3-[3-(Azidomethyl)-2-pyridinyl]-8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-ol

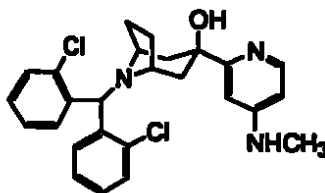
Follow the procedure of Step 5 of Example 15, using the product from Step 4 (95.2 mg, 0.213 mmol), diphenylphosphoryl azide (67.4 mg, 0.245 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (52.96 mg, 0.32 mmol) to give the desired compound as the minor product.

Step 6:

Follow the procedure of Step 6 of Example 15, using the product from Step 5 (69 mg) and Lindlar catalyst (7 mg) to produce the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 7H), 5.60 (s, 1H), 5.25 (b, s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.20 (s, br, 2H), 2.50 (dd, 2H), 2.3 (m, 4H), 1.75 (d, 2H).

Example 18

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-[4-(methylamino)-2-pyridinyl]-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-ol



Step 1: 2-Bromo-4-(tert-Butoxycarbonylamino)pyridine

Stir a mixture of 4-amino-2-bromopyridine (1.00g, 5.79 mmol), Et₃N (1.75 g, 17.37 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (1.90 g, 8.69 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) at RT overnight. Dilute with CH₂Cl₂ (10 ml), wash with saturated aqueous NaHCO₃, dry over MgSO₄ and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired compound.

Step 2: -Dimethylethyl [2-[8-[bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-hydroxy-8-azabicyclo-3.2.1]-oct-3-yl]-4-pyridinyl]carbamate

Add n-BuLi (1.6 M in hexane, 1.12 ml, 1.81 mmol) to the product from Step 1 (237 mg, 0.87 mmol) in THF (2.7 ml) at -78°C and stir for 2 h. Add the product from Preparation 3 (337 mg, 0.94 mmol) in THF (1 ml) at -78°C and stir for 3 h, warm to RT and stir for overnight. Quench with saturated aqueous NH₄Cl, extract with EtOAc, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired product.

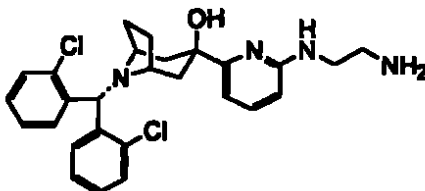
30

Step 3:

Add LiAlH_4 (1M in ether, 0.26 ml, 0.26 mmol) in dioxane (0.5 ml) to a solution of the product from Step 2 (48.4 mg, 0.087 mmol) in dioxane (0.5 ml) at RT and stir at reflux overnight. Cool to RT, add LiAlH_4 (1.0 M in ether, 0.2 ml) and stir at reflux for 5 h. Quench the reaction with H_2O (0.05 ml), aqueous NaOH (15%, 0.1 ml) and H_2O (0.05 ml). Dilute with EtOAc, filter and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.05-7.15 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 6.39 (d, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.20 (s, br, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.2 (m, br, 2H), 1.65 (d, 2H).

Example 19

3-[6-[(2-Aminoethyl)amino]-2-pyridinyl]-8-[bis(2-chlorophenyl)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Step 1: 8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(6-bromo-2-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Add $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexane, 26.8 ml, 42.92 mmol) to 2,6-dibromopyridine (12.2 g, 51.5 mmol) in THF (150 ml) at -78°C and stir for 2 h. Add the product from Preparation 3 (9.28 g, 25.75 mmol) in THF (50 ml) at -78°C and stir for 3 h, warm to RT and stir overnight. Quench with saturated aqueous NH_4Cl , extract with EtOAc, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired product.

Step 2: 1,1-Dimethylethyl [2-[6-[8-[bis(2-chlorophenyl)methyl]-3hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-pyridinyl]aminoethyl]carbamate

Stir a solution of the product from Step 1 (64.5 mg, 0.128 mmol), N-Boc-ethylenediamine (123 mg, 0.77 mmol) and pyridine (12 mg, 0.154 mmol) at 110°C in a sealed tube for 3.5 h. Cool to RT, add N-Boc-ethylenediamine (0.3 ml) and heat at 140°C overnight. Cool to RT, quench the reaction with H_2O , extract with EtOAc, dry and concentrate. Purify the residue by column chromatography to give the desired product.

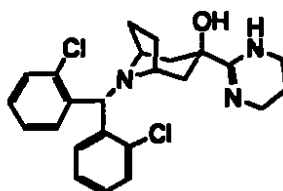
Step 3:

Add HCl (1N in ether, 0.36 ml) to a solution of the product from Step 2 (11 mg, 0.018 mmol) in CH₂Cl₂ at RT for 24 h. Add HCl (1N in ether, 0.36 ml) and stir at RT for 24h. Add another 0.36 ml of HCl (1N in ether) and stir at 30°C for 24 h.

5 Concentrate, treat with ether and filter to give the title compound as white solid. ESI-MS 497.1 (100, M⁺).

Example 20

8-[Bis(2-chlorophenyl)methyl]-3-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



10 Add Raney nickel to a solution of Example 1 (160 mg) in ethanol (10 ml) at RT. Heat to 80°C and stir for 20 h, filter and concentrate. Purify the residue by column chromatography to produce the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.15 (t, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.40 (dd, 4H), 3.10 (s, br, 2H), 2.05-2.35 (m, 6H),
15 2.75(q, 2H), 1.55 (d, 2H).

The compounds of formula I exhibit greater than 50-fold selectivity over classical opioid receptors. The ORL-1 receptor shares a high degree of homology with classical opioid receptors (i.e., μ , κ and δ), but the ORL-1 receptor is not
20 activated by endogenous opioids, and endogenous opioids do not activate the ORL-1 receptor. Codeine and other opioids used as cough suppressants are known to activate the mu-opioid receptor, causing side effects such as respiratory depression, constipation, tolerance and physical dependency. ORL-1 receptor agonists do not activate the mu-opioid receptor, and therefore are expected to result in a superior
25 safety profile compared to opioids.

The ORL-1 receptor agonist activity of compounds of formula I, and their effect on cough and respiration can be measured by the following tests.

Nociceptin binding assay

CHO cell membrane preparation expressing the ORL-1 receptor (2 mg) was

30 incubated with varying concentrations of [¹²⁵I][Tyr¹⁴]nociceptin (3-500 pM) in a buffer

38

containing 50 mM HEPES (pH7.4), 10 mM NaCl, 1mM MgCl₂, 2.5 mM CaCl₂, 1 mg/ml bovine serum albumin and 0.025% bacitracin. In a number of studies, assays were carried out in buffer 50 mM tris-HCl (pH 7.4), 1 mg/ml bovine serum albumin and 0.025% bacitracin. Samples were incubated for 1h at room temperature (22°C).

- 5 Radiolabelled ligand bound to the membrane was harvested over GF/B filters presoaked in 0.1% polyethyleneimine using a Brandell cell harvester and washed five times with 5 ml cold distilled water. Nonspecific binding was determined in parallel by similar assays performed in the presence of 1 μ M nociceptin. All assay points were performed in duplicates of total and non-specific binding.

- 10 Calculations of K_i were made using methods well known in the art.

For compounds of this invention, K_i values were determined to be in the range of 0.6 to 30 nM, with compounds having a K_i value less than 10 nM being preferred.

K_i values for several exemplified compounds are shown in the following table:

Example #	K _i (nM)
1	6.2
2	7.6
3	4.0
4	4.0
6	5.4

Example #	K _i (nM)
8	6.0
11	7.0
12	2.0
14	1.3

15

Using the procedures described the European Journal of Pharmacology, 336 (1997), p. 233-242, the agonist activity of compounds of the invention was determined. The agonist activity (EC₅₀) of these compounds was measured to be in the range of 20-200 nM.

20 Cough Studies

The effects of a nociceptin agonist are evaluated in capsaicin-induced cough in the guinea pig according to the methods of Bolser et al. British Journal of Pharmacology (1995) 114, 735-738 (also see McLeod et al, British Journal of Pharmacology (2001) 132,1175-1178). This model is a widely used method to evaluate the activity of
25 potential antitussive drugs. Overnight fasted male Hartley guinea pigs (350-450 g, Charles River, Bloomington, MA, USA) were placed in a 12" x 14" transparent chamber. The animals were exposed to aerosolized capsaicin (300 μ M, for 4 min)

produced by a jet nebulizer (Puritan Bennett, Lenexa, KS, USA) to elicit the cough reflex. Each guinea pig was exposed only once to capsaicin. The number of coughs were detected by a microphone placed in the chamber and verified by a trained observer. The signal from the microphone was relayed to a polygraph which provided a record of the number of coughs. Either vehicle (methylcellulose 1 ml/kg, p.o.) or test compound were given 2 hours before aerosolized capsaicin. The antitussive activity of baclofen (3 mg/kg, p.o.) was also tested as a positive control.

Respiratory Measurements

Studies were performed on male Hartley guinea pigs ranging in weight from 450 to 550 g. The animals were fasted overnight but given water and libitum. The guinea pigs were placed in a whole-body, head-out plethysmograph and a rubber collar was placed over the animal's head to provide an airtight seal between the guinea pig and the plethysmograph. Airflow was measured as a differential pressure across a wire mesh screen which covered a 1-in hole in the wall of the plethysmograph. The airflow signal was integrated to a signal proportional to volume using a preamplifier circuit and a pulmonary function computer (Buxco Electronics, Sharon, CT., model XA). A head chamber was attached to the plethysmograph and air from a compressed gas source (21%O₂, balance N₂) was circulated through the head chamber for the duration of study. All respiratory measurements were made while the guinea pigs breathed this circulating air.

The volume signal from each animal was fed into a data acquisition/analysis system (Buxco Electronics, model XA) that calculated tidal volume and respiratory rate on a breath-by-breath basis. These signals were visually displayed on a monitor. Tidal volume and respiratory rate were recorded as an average value every minute.

The guinea pigs were allowed to equilibrate in the plethysmograph for 30 min. Baseline measurements were obtained at the end of this 30 min period. The guinea pigs were then removed from the plethysmograph and orally dosed with test compound (10 mg/kg, p.o.), baclofen (3 mg/kg, p.o.) or a methylcellulose vehicle placebo (2 ml/kg, p.o.). Immediately after dosing, the guinea pigs were placed into the plethysmograph, the head chamber and circulating air were reconnected and respiratory variables (tidal volume (V_T), respiratory rate (f) and minute volume ($MV = V_T \times f$)) were measured at 30, 60, 90 and 120 min post treatment. This study was performed under ACUC protocol #960103.

32

One to three compounds of formula I can be administered in the methods of this invention, preferably one.

Compounds of this invention exhibit anti-tussive activity, making them useful for suppressing coughing in mammals. For mammals treated for coughing, at least one nociceptin receptor ORL-1 agonist of formula I may be administered along with one or more additional agents for treating cough, allergy or asthma symptoms selected from antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H₃ inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists, and GABA_B agonists. Preferably a combination of this invention comprises one compound of formula I and 1-3 additional agents, preferably 1-2 additional agents, and more preferably 1 additional agent.

Non limitative examples of antihistamines include: astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratadine (also known as SCH-34117), doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, mizolastine, equitazine, mianserin, noberastine, meclizine, norastemizole, picumast, pyrilamine, promethazine, terfenadine, tripeleminamine, temelastine, trimeprazine and triprolidine.

Non-limitative examples of histamine H₃ receptor antagonists include: thioperamide, Impromidine, burimamide, clobenpropit, impentamine, mifetidine, S-sopromidine, R-sopromidine, SKF-91486, GR-175737, GT-2016, UCL-1199 and clozapine. Other compounds can readily be evaluated to determine activity at H₃ receptors by known methods, including the guinea pig brain membrane assay and the guinea pig neuronal ileum contraction assay, both of which are described in U.S. Patent 5,352,707. Another useful assay utilizes rat brain membranes and is described by West et al., "Identification of Two-H₃-Histamine Receptor Subtypes," *Molecular Pharmacology*, Vol. 38, pages 610-613 (1990).

The term "leukotriene inhibitor" includes any agent or compound that inhibits, restrains, retards or otherwise interacts with the action or activity of leukotrienes. Non-limitative examples of leukotriene inhibitors include montelukast [R-(E)]-1[11]-[3-[2-(7-

chloro-2-quinoliny]ethenyl] phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]-
methyl]cyclo-propaneacetic acid and its sodium salt, described in EP 0 480 717;
1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinoliny]ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)-
phenyl]thio) methylcyclopropaneacetic acid, and its sodium salt, described in WO
5 97/28797 and U.S. Patent 5,270,324; 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-dichlorothieno[3,2-b]-
pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl) propyl]thio)
methyl)cyclopropaneacetic acid, and its sodium salt, described in WO 97/28797 and
U.S. Patent 5,472,964; pranlukast, N-[4-oxo-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-
yl]-p-(4-phenylbutoxy) benzamide) described in WO 97/28797 and EP 173,516;
10 zafirlukast, (cyclopentyl-3-[2-methoxy-4-[(o-tolylsulfonyl) carbamoyl]benzyl]-1-methyl-
indole-5-carbamate) described in WO 97/28797 and EP 199,543; and [2-[[2(4-tert-
butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl] oxymethyl]phenyl]acetic acid, described in U.S.
Patent 5,296,495 and Japanese patent JP08325265 A.

The term "5-lipoxygenase inhibitor" or "5-LO inhibitor" includes any agent or
15 compound that inhibits, restrains, retards or otherwise interacts with the enzymatic
action of 5-lipoxygenase. Non-limitative examples of 5-lipoxygenase inhibitors
include zileuton, docebenone, piripost, ICI-D2318, and ABT 761.

Non-limitative examples of β -adrenergic receptor agonists include: albuterol,
bitolterol, isoetharine, mataproterenol, perbuterol, salmeterol, terbutaline,
20 isoproterenol, ephedrine and epinephrine.

A non-limitative example of a xanthine derivative is theophylline.

Non-limitative examples of α -adrenergic receptor agonists include
arylalkylamines, (e.g., phenylpropanolamine and pseudephedrine), imidazoles (e.g.,
naphazoline, oxymetazoline, tetrahydrozoline, and xylometazoline), and
25 cycloalkylamines (e.g., propylhexedrine).

A non-limitative example of a mast cell stabilizer is nedocromil sodium.

Non-limitative examples of anti-tussive agents include codeine,
dextromethorphan, benzonatate, chlorphedianol, and noscapine.

A non-limitative example of an expectorant is guaifenesin.

30 Non-limitative examples of NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists
include CP-99,994 and SR 48968.

Non-limitative examples of GABA_B agonists include baclofen and 3-
aminopropyl-phosphinic acid.

B

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 70 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously therein as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection.

Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably a compound of this invention is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound of formula I in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.1 mg to 1000 mg, more preferably from about 1 mg. to 300 mg, according to the particular application.

5 The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. 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
10 dosage may be divided and administered in portions during the day if desired.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical
15 recommended dosage regimen is oral administration of from 10 mg to 2000 mg/day preferably 10 to 1000 mg/day, in two to four divided doses to provide relief from pain, anxiety, depression, asthma or alcohol abuse. The compounds are non-toxic when administered within this dosage range.

When the nociceptin receptor ORL-1 agonist of formula I is administered in
20 combination with one or more additional agents, the compound of formula I and the additional agent(s) are preferably administered in a combined dosage form (e.g., a single tablet), although they can be administered separately. The additional agents are administered in amounts effective to provide relief from cough, allergy or asthma symptoms, preferably from about 0.1 mg to 1000 mg, more preferably from about 1
25 mg to 300 mg per unit dose. A typical recommended dosage regimen of the additional agent is from 1 mg to 2000 mg/day, preferably 1 to 1000 mg/day, in two to four divided doses. Typical dosage amounts of the other agents may be determined from the literature, for example in The Physicians's Desk Reference.

The following are examples of pharmaceutical dosage forms which contain a
30 compound of the invention. Those skilled in the art will recognize that such dosage forms can be easily modified to include one or more additional active ingredients. The scope of the invention in its pharmaceutical composition aspect is not to be limited by the examples provided.

3A

Pharmaceutical Dosage Form Examples**EXAMPLE A-Tablets**

No.	Ingredients	mg/tablet	mg/tablet
1.	Active compound	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Corn Starch, Food Grade, as a 10% paste in Purified Water	30	40
4.	Corn Starch, Food Grade	45	40
5.	Magnesium Stearate	<u>3</u>	<u>7</u>
Total		300	700

Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1 and 2 in a suitable mixer for 10–15 minutes. Granulate the mixture with Item No. 3. Mill the damp granules through a coarse screen (e.g., 1/4", 0.63 cm) if necessary. Dry the damp granules. Screen the dried granules if necessary and mix with Item No. 4 and mix for 10–15 minutes. Add Item No. 5 and mix for 1–3 minutes. Compress the mixture to appropriate size and weigh on a suitable tablet machine.

EXAMPLE B-Capsules

No.	Ingredient	mg/capsule	mg/capsule
1.	Active compound	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Corn Starch, Food Grade	40	70
4.	Magnesium Stearate NF	<u>7</u>	<u>7</u>
Total		253	700

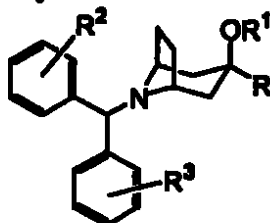
Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1, 2 and 3 in a suitable blender for 10-15 minutes. Add Item No. 4 and mix for 1-3 minutes. Fill the mixture into suitable two-piece hard gelatin capsules on a suitable encapsulating machine.

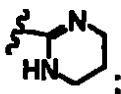
While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound represented by the formula



- 5 or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein



R is R⁴-heteroaryl or

R¹ is H or C₁-C₆ alkyl;

R² and R³ are independently selected from the group consisting of -CH₃, -OCH₃, fluoro, chloro, bromo and iodo;

- 10 R⁴ is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of H, halo, (C₁-C₆) alkyl, -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)ₙ-OR⁵, -(CH₂)ₙ-NR⁵R⁶, -(CH₂)ₙ-NHSO₂R⁵, -(CH₂)ₙ-NH(CH₂)₂NR⁵R⁶, -(CH₂)ₙ-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)ₙ-NH(CH₂)₂OR⁵ and 1-piperazinyl;

n is 0, 1, 2 or 3;

- 15 R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of H and C₁-C₃ alkyl; and

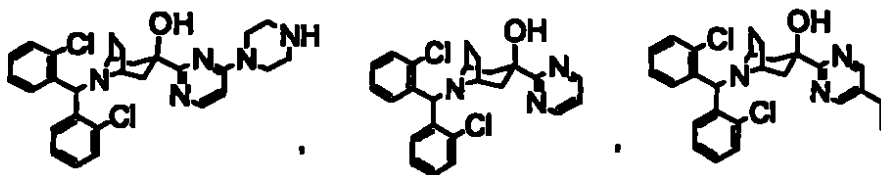
R⁷ is H, C₁-C₃ alkyl or amino(C₁-C₃)alkyl.

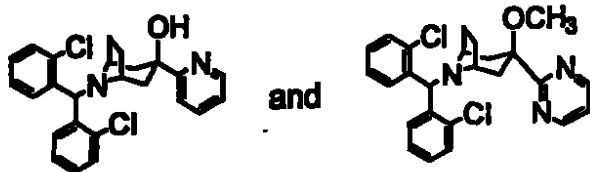
2. A compound of claim 1 wherein R is 2-pyrimidinyl, 5-ethyl-2 pyrimidinyl, 4-(1-piperazinyl)-2-pyrimidinyl, 2-pyridyl or 6-methoxy-2-pyridyl.

3. A compound of claim 1 wherein R¹ is H or -CH₃.

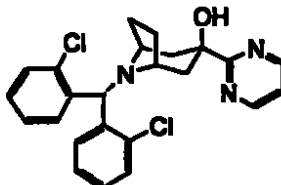
4. A compound of claim 1 wherein R² is 2-chloro and R³ is 2-chloro.

- 25 5. A compound of claim 1 selected from the group consisting of





6. A compound represented by the formula:



7. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1; a therapeutically effective amount of one or more additional agents selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H_3 inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, NK_1 , NK_2 and NK_3 tachykinin receptor antagonists, and $GABA_B$ agonists; and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. The use of a compound of claim 1 for treating cough, pain, anxiety, asthma, depression or alcohol abuse.

10. The use of claim 9, further comprising 1-3 additional agents for treating cough, allergy or asthma symptoms selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H_3 inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, NK_1 , NK_2 and NK_3 tachykinin receptor antagonists, and $GABA_B$ agonists is administered.

36

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre

**"DERIVADOS DE HETEROARILLO COMO LIGANDOS SUPERIORES
PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA ORL-1"**

Solicitada por:

**SCHERING CORPORATION, residente en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA**

208928
JPV

DERIVADOS DE HETEROARILO COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA ORL-1

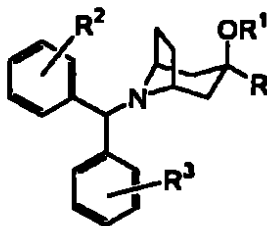
ANTECEDENTES

La presente invención se relaciona con el agonista del receptor de nociceptina ORL-1 8-(bis-(halofenil)metil)-3-heteroaril-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-ol y derivados del mismo que sirven para el tratamiento de la tos, el dolor, la ansiedad, el asma, el abuso de alcohol o la depresión. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y combinaciones de los compuestos reivindicados con otros agentes para el tratamiento de los síntomas de tos, alergia y asma.

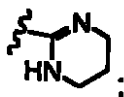
Los 8-(bis-(halofenil)metil)-3-heteroaril-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-oles fueron descritos, de manera genérica y no específica, en la patente de los Estados Unidos No. 6.262.066 B1 y en WO 01/07050, por su utilidad en el tratamiento de la tos, el dolor, la ansiedad, el asma, el abuso de alcohol o la depresión. Los compuestos de la presente invención representan una invención selectiva con respecto a US 6262.066 B1 (correspondiente a la solicitud de Patente Argentina N° 99 01 03672, AR 19478A1) y WO 01/07050.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula I



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los cuales



R es R⁴-heteroarilo o

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² y R³ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃, flúor, cloro, bromo y yodo;

R⁴ representa 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo (C₁-C₆), -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHSO₂R⁵, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂OR⁵ y 1-piperazinilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ y

R⁷ es H, alquilo C₁-C₃ o aminoalquilo (C₁-C₃).

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor ORL-1, y, por lo tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un método para tratar el dolor, la ansiedad, la tos, el asma, el abuso del alcohol o la depresión, que comprende administrar a un mamífero que tiene necesidad de dicho tratamiento, una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de la tos, que comprende administrar a un mamífero que tiene necesidad de dicho tratamiento (a) una cantidad efectiva de por lo menos un

compuesto de la fórmula I y (b) una cantidad efectiva de uno o más agentes adicionales para el tratamiento de los síntomas de tos, alergia o asma, seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 , y agonistas de $GABA_B$.

En un aspecto más, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I y uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 y agonistas de $GABA_B$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

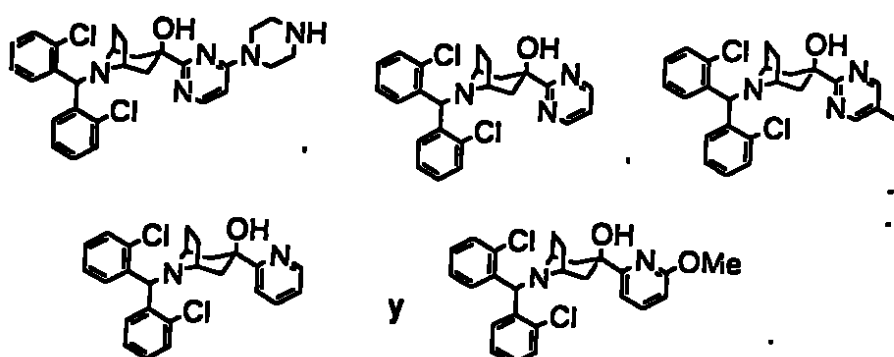
Con referencia a la fórmula I antes expuesta, los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son aquellos en los cuales R^2 y R^3 están en la posición 2 de los anillos de fenilo. También son preferidos los compuestos en los cuales se selecciona el mismo átomo de halógeno para cada uno de R^2 y R^3 . Se da más preferencia a los compuestos en los cuales R^2 es cloro y R^3 es cloro, entre los cuales son más preferidos los compuestos en los cuales R^2 es 2-cloro y R^3 es 2 cloro.

También se prefiere los compuestos en los cuales R es R^4 -heteroarilo, donde heteroarilo es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolinilo, ...

pirazolilo o indolilo, en especial 2-piridilo o 2-pirimidinilo. Las definiciones preferidas de R^4 son hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), $-OR^5$ y piperazinilo. Las definiciones más preferidas de R son 2-pirimidinilo, 5-etil-2-pirimidinilo, 4-(1-piperazinil)-2-pirimidinilo, 2-piridilo y 6-metoxi-2-piridilo.

R^1 es preferentemente H o $-CH_3$, ente los cuales se da más preferencia a H.

Se prefieren especialmente los siguientes compuestos individuales:



Una indicación preferida para los compuestos de la fórmula I es para el tratamiento de la tos. En el presente contexto, se utilizan los siguientes términos según las definiciones que se presentan a continuación, a menos que se indique lo contrario:

halo representa flúor, cloro, bromo y yodo;

heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 9 a 10 átomos que tienen 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, S o N, donde dicho (o dichos) heteroátomo(s) interrumpe(n) una estructura de anillos carbocíclicos y tienen un número suficiente de electrones pi deslocalizados para otorgarle carácter aromático, siempre que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Los átomos de

u/ JH

nitrógeno pueden formar un N-óxido. Se contemplan todos los regioisómeros, por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Los grupos heteroarilo típicos de 6 miembros son piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y los N-óxidos de los mismos. Los anillos de heteroarilo de 5 miembros típicos son furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

Los grupos bicíclicos son típicamente sistemas de anillos benzo-fusionados derivados de los grupos heteroarilo antes mencionados, por ejemplo quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo. El anillo de heteroarilo puede estar sustituido con 1-4 grupo R^4 , donde cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno libres aptos para la sustitución de dicho grupo heteroarilo puede estar optativa e independientemente sustituido.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros y atropisómeros). La presente invención contempla todos dichos estereoisómeros tanto en forma pura como en mezclas, incluyendo mezclas racémicas.

Ciertos compuestos son ácidos por naturaleza, por ejemplo los compuestos que poseen un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se pueden incluir las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También están contempladas las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoníaco, alquilaminas, hidroxilaminas, N-metilglucamina y demás.

Ciertos compuestos básicos también forman sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición de ácido.. Por ejemplo, los átomos de piridilo-nitrógeno pueden formar sales con ácidos fuertes, en tanto que los

42 #2

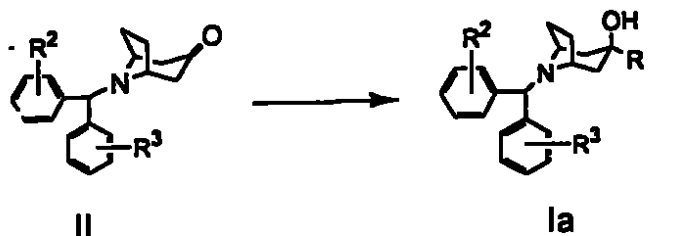
compuestos que tienen sustituyentes básicos tales como grupos amino forman también sales con ácidos más débiles. Entre los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales se cuentan los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos muy conocidos por las personas capacitadas en la materia. Las sales se preparan poniendo en contacto a la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal del modo convencional. Las formas de base libre pueden ser regeneradas tratando a la sal con una solución básica acuosa diluida tal como NaOH, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio acuoso diluido. Las formas de base libre difieren hasta cierto punto de sus formas de sales respectivas en cuanto a ciertas propiedades físicas, como ser la solubilidad en solventes polares, aunque por lo demás las sales ácidas y básicas son equivalente a sus respectivas formas de base libre para los fines de la presente invención.

Se pretende que todas dichas sales ácidas y básicas sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la presente invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los fines de la presente invención.

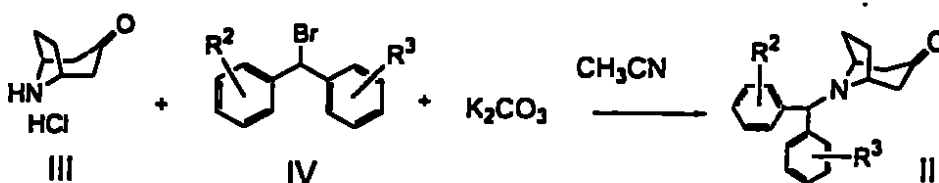
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos a partir de materiales conocidos en la técnica o bien preparados por métodos conocidos en la técnica.

Un método típico para la preparación de los compuestos de la fórmula Ia en la cual R^1 es H, comprende la reacción de una 8-[bis-(halofenil)metil]-8-

azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona de la fórmula II con un derivado de litio de un heteroarilo:



El material de partida de la fórmula II se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



El compuesto de la fórmula II se puede preparar mediante la alquilación del derivado de piperidina III con un derivado difenil-bromometano IV en presencia de una base tal como K_2CO_3 , en un solvente tal como CH_3CN a $80^\circ C$. Los compuestos de las fórmulas III y IV son conocidos o se los puede preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de la presente invención y los materiales de partida para la preparación de los mismos ejemplificados más adelante no deben ser interpretados como limitaciones del alcance de la memoria descriptiva.

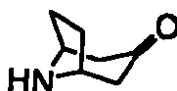
Se hace mención, en la presente, de los siguientes solventes y reactivos mediante las abreviaturas indicadas: tetrahidrofurano (THF), etanol (EtOH);

47 JH

metanol (MeOH), acetato de etilo (EtOAc); diisopropilamida de litio (LDA), trietilamina (Et_3N) y N,N-dimetilformamida (DMF). Temperatura ambiente se abrevia TA.

Preparación 1

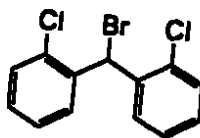
Sal de clorhidrato de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona



Se agrega cloroformiato de α -cloroetilo (15,4 g, 108 mmol) a una solución de tropinona (10 g, 71,84 mmol) en dicloroetano (200 ml) por goteo a 0°C. Se calienta la reacción a reflujo por espacio de 2 h. Se evapora el solvente para producir un residuo marrón. Se disuelve el residuo en MeOH (200 ml) y se lo calienta a reflujo por espacio de 2 h. Se evapora el MeOH y se agita el sólido en EtOAc, se filtra y recoge el sólido y se lo lava con éter para dar el producto (7 g). Se utilizó el producto crudo sin más purificación. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 4,45 (s, amp, 2H), 3,35 (dd, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,49 (dd, 2H), 2,0 (m, 2H).

Preparación 2

Bis(2-clorofenil)-bromometano



Paso 1

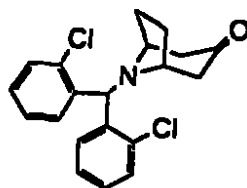
Se agrega NaBH_4 (1,5 g, 39,82 mmol) a una solución de 2,2'-diclorobenzofenona (5 g, 19,9 mmol) en MeOH (40 ml) a TA y se la agita durante 2 h. Se apaga la reacción con H_2O , se neutraliza con HCl 1 N y se retira el MeOH. Se extrae el residuo con EtOAc, se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para dar el compuesto buscado (5 g) en forma de sólido, que fue utilizado para la reacción del siguiente paso sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (m, 4H), 7,35 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 2,58 (d, 1H, OH).

Paso 2:

Se trata el producto del Paso 1 (20,36 g, 80,47 mmol) en CH_2Cl_2 con SOBr_2 (30,11 g, 144,85 mmol) a 0°C y se lo agita a TA de un día para otro. Se apaga la reacción con hielo y NaHCO_3 (ac), se extrae con CH_2Cl_2 , se seca y se filtra. Se elimina el solvente para producir el bromuro deseado (23,6 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,0 (s, 1H).

Preparación 3

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

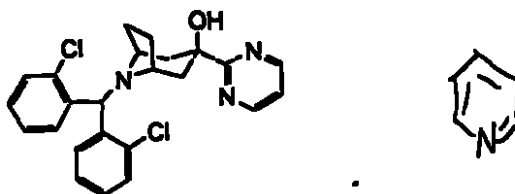


Se calienta una mezcla de los productos obtenidos en la Preparación 1 (26 g, 161 mmol) y la Preparación 2 (53 g, 168 mmol) y K_2CO_3 (110 g, 796 mmol) en CH_3CN anhidro (410 ml) a 80°C por espacio de 80 h. Se enfría la mezcla de reacción a TA y se filtra. Se evapora el solvente y se purifica el sólido por cromatografía instantánea en columna (EtOAc/Hexano 4:1, 7 %) para obtener el

compuesto deseado. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,9 (d, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 5,7 (s, 1H), 3,35 (s, amp, 2H), 2,7 (dd, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,2 (d, 2H), 1,65 (dd, 2H).

Ejemplo 1

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Paso 1: 2-tributylestannilpirimidina

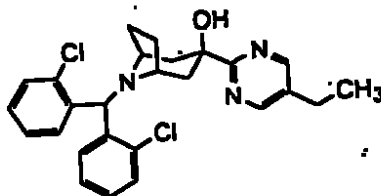
Se prepara este compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito por Sandosham y, *Tetrahedron* (1994), 50, 275-284). Se prepara LDA fresca a partir de diisopropilamina (25 ml, 178 mmol) y *n*-BuLi (2,5 M, 70 ml, 175 mmol) en THF (230 ml). Se trata la solución de LSA con una solución de hidruro de tributilestaño (142 ml, 156 mmol) en THF (30 ml) por goteo a 0°C y se agita durante 15 min más una vez completada la adición. Se enfría la mezcla de reacción a -78°C, se agrega una solución de 2-cloropirimidina (15 g, 131 mmol) en THF (100 ml) por goteo y se agita la mezcla de reacción por espacio de 3 h a -78°C, luego se deja que la mezcla de reacción entibie a 0°C durante un período de 30 min. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto buscado en forma de aceite amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,65 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 1,6 (m, 6H), 1,3 (m, 6H), 1,1 (m, 6H), 0,85 (t, 9H).

Paso 2:

Se agrega *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 16,5 ml, 41,2 mmol) por goteo a la solución del producto del Paso 1 (15 g, 40,6 mmol) en THF (80 ml) a -78°C y se mantiene la reacción a esta temperatura por espacio de 45 min. A esta solución, se le agrega una solución del producto de la Preparación 3 (6 g, 16,7 mmol) en THF (30 ml), por goteo, y se agita la mezcla de reacción durante 3 h más a -78°C . Se entibia la mezcla de reacción a temperatura ambiente en el curso de un período de 1,5 h. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco liviano. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (s, 1H, OH), 3,20 (m, amp, 2H), 2,60 (dd, 2H), 2,40 (dd, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,68 (d, 2H).

Ejemplo 2

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(5-etil-2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Paso 1: 5-etil-2-tributylestannilpirimidina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso 1, se utiliza LDA, hidruro de tributilestaño (23,8 g, 81,78 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (10 g, 70 mmol) para obtener el compuesto buscado (6 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,55 (s, 2H), 2,60 (q, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,25 (6t, 3H), 1,15 (t, 6H), 0,85 (t, 9H).

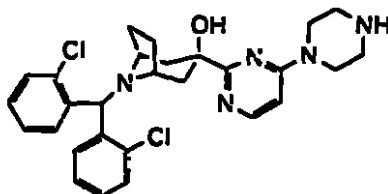
Ad
20

Paso 2:

Se agrega n-BuLi (2,5 M, 6,5 ml, 16,33 mmol) por goteo a la solución del producto obtenido en el Paso 1 (5,9 g, 14,85 mmol) en THF a -78°C y se mantiene a la reacción a -78°C por espacio de 30 minutos. A esto se le agrega el producto de la Preparación 3 (5,34 g, 14,85 mmol). Lentamente, se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se la agita a TA durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturada y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,6 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,25 (m, 4 H), 7,15 (m, 2H), 5,6 (s, 1H), 4,85 (s, 1H, OH), 3,2 (s, amp, 2H), 2,65 (q, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,40 (m, 2 H), 2,25 (m, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 3

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-[4-(1-piperazinil)-2-pirimidinil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Paso 1: 5-etil-2-tributylestannilpirimidina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso 1, se utiliza LDA, hidruro de tributilestaño (10,8 g, 37.2 mmol) y 2,4 dicloropirimidina (5,2 g, 34,9 mmol) para obtener el compuesto buscado (6,3 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,52 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,30 (q, 6H), 1,18 (t, 6H), 0,88 (t, 3H).

49

Paso 2: 8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(4-cloro-2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

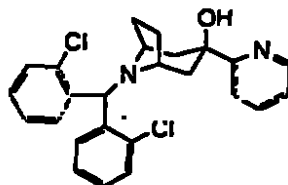
Se agrega n-BuLi (2,5 M, 8,0 ml, 20,0 mmol) por goteo a la solución del producto obtenido en el Paso 1 (6,3 g, 16,2 mmol) en THF a -78°C y se mantiene a la reacción a esta temperatura por espacio de 30 minutos. A esto se le agrega el producto de la Preparación 3 (4,0 g, 11,1 mmol). Lentamente, se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se la agita a TA durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturada y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de espuma de color marrón claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,61 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,25 (m, 5 H), 7,12 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,33 (s, 1H, OH), 3,18 (s, amp, 2H), 2,58 (dd, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,13 (m, 2 H), 1,65 (d, amp, 2H).

Paso 3:

Se agrega piperazina (20 mg, 0,23 mmol) a una solución del producto del Paso 2 (25 mg, 0,05 mmol) en EtOH (4 ml) a TA. Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se la extrae y purifica para producir el compuesto del título (20 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,24 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,67 (s, amp, 4H), 3,15 (s, amp, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,59 (dd, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,57 (d, amp, 2H).

Ejemplo 4

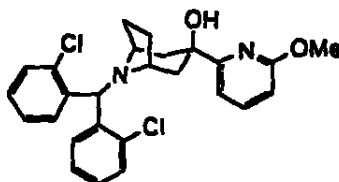
8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Se agrega *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,5 ml, 3,8 mmol) por goteo a una solución de 2-bromopiridina (0,50 g, 3,10 mmol) en THF (1 ml) a -78°C y se la agita por espacio de 1 h. A esto se agrega una solución de la Preparación 3 (0,5 g, 1,4 mmol) en THF (1,5 ml) por goteo y se agita la mezcla de reacción durante 3,5 h más a -78°C . Se calienta la mezcla de reacción a 0°C durante un período de 1 h, se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,49 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (m, 4 H), 7,16 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 5,54 (s, 1H, OH), 3,18 (s, amp, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (dd, 2H), 2,21 (m, 2 H), 1,72 (d, amp, 2H).

Ejemplo 5

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(6-metoxi-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



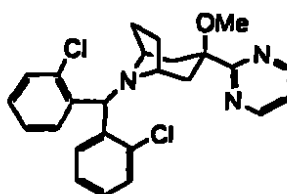
Se agrega *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,5 ml, 3,8 mmol) por goteo a una solución de 2-bromo-6-metoxipiridina (700 mg, 3,7 mmol) en THF (2 ml) a -78°C y se la agita por espacio de 0,5 h. A esto se agrega una solución de la Preparación 3 (600 mg, 1,7 mmol) en THF (3 ml) por goteo y se agita la mezcla de reacción durante 1 h más a -78°C . Se calienta la mezcla de reacción a 0°C en el curso de un período de 2,5 h, se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y

SD

se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,5 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,13 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,15 (s, 1H, OH), 3,96 (s, 3H), 3,17 (s, amp, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,74 (d, amp, 2H).

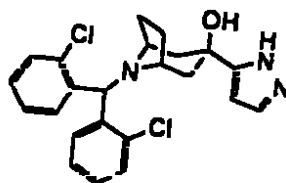
Ejemplo 6

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-metoxi-3-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano



Se trata el producto del Ejemplo 1 (300 mg, 0,68 mmol) en THF (3 ml) y DMF (1 ml) con NaH (30 mg, 0,75 mmol) a 0°C por espacio de 30 min. Se agrega CH_3I y se calienta la mezcla de reacción a TA. Después de agitar durante la noche, se apaga la mezcla de reacción con H_2O , se la extrae con EtOAc, se la lava con solución salina, se la seca y concentra. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,25 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,77 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,10 (t, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,15 (s, amp, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,38 (dd, 2H), 2,12 (m, 6H).

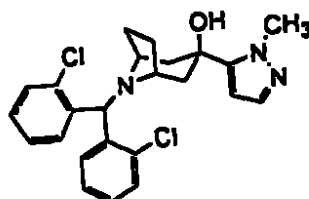
Ejemplo 7



Se agrega formaldehído (al 37 % en peso, 1,5 ml, 50 mmol) a pirazol (0,68 g, 10 mmol) en agua (4 ml) a temperatura ambiente. Se realiza la extracción con CH_2Cl_2 , se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar 1-hidroximetilpirazol. Se agrega LDA recién preparada (2,63 mol) en THF a una solución de 1-hidroximetilpirazol (129 mg, 1,31 mmol) en THF (2 ml) a -78°C , se agita a -20°C por espacio de 40 min y se enfría a -78°C . A esto, se agrega una solución del producto de la Preparación 3 (236 mg, 0,65 mmol) en THF (3 ml) por goteo y se agita la mezcla de reacción durante 2 h más a -78°C . Se entibia la mezcla de reacción a TA y se la agita durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con éter. Se combinan las capas orgánicas, se las seca, filtra y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de capa fina de preparación y HPLC para producir el compuesto del título (25 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,2 (s, amp, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,20 (t, 2H), 6,2 (s, amp, 1H), 5,9 (s, 1H), 3,2 (s, amp, 2H), 2,55 (d, 2H), 2,41 (dd, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,95 (d, 2H).

Ejemplo 8

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(1-metil-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

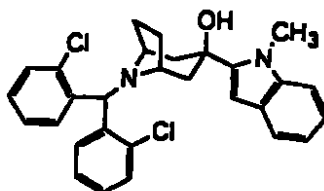


Se agrega NaH (9,84 mg, 0,246 mmol) a una solución del Ejemplo 8 (70 mg, 0,164 mmol) en THF a 0°C y se la agita por espacio de 30 min. Se agrega CH_3I (34,89 mg, 0,246 mmol), se calienta a TA y se agita durante la noche. Se apaga la reacción con NH_4Cl acuoso saturado, se la extrae con EtOAc , se la seca

(Na₂SO₄), filtra y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de capa fina de preparación para producir el compuesto del título (51 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, 2H), 7,3 (m, 6H), 7,15 (t, 2 H), 6,21 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, amp, 2H), 2,6 (s, 1H), 2,2 – 2,4 (m, 6H), 1,85 (d, 2H).

Ejemplo 9

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



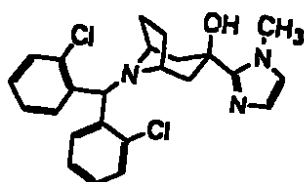
Se agrega BuLi (0,32 ml, 0,51 mmol, 1,6 M en hexano), por goteo, a una solución de 1-metilindol (67 mg, 0,51 mmol) en THF (2 ml) a -20°C, se la calienta a TA, se la agita durante 3,5 h y se la enfría a -78°C. A eso se agrega una solución del producto de la Preparación 3 (92 mg, 0,26 mmol) en THF (2 ml). Se calienta la mezcla de reacción a TA y se la agita por espacio de 1,5 h. Se vierte la mezcla de reacción en NH₄Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca, filtra y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de capa fina de preparación para producir el compuesto del título (5 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 9 H), 6,45 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,20 (s, amp, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,15 (s amp, 4H), 2,1 (d, 2H),

Ejemplo 10

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-

3-ol

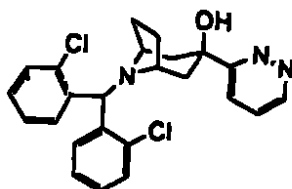
SA



Se agrega $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 0,60 ml, 1,50 mmol) por goteo a la solución de 1-metilimidazol (0,15 g, 1,88 mmol) en THF (2 ml) a -78°C y agita por espacio de 1,5 h. A esto se le agrega una solución del producto de la Preparación 3 (0,20 g, 0,55 mmol) en THF (2 ml) por goteo, y se agita la mezcla de reacción durante 2 h más a -78°C . Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente de un día para otro, se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido (80 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,79 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,63 (d, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,08 (s amp, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,81 (d, 2H).

Ejemplo 11

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(3-piridazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

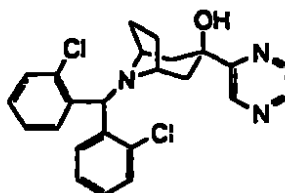


Se agrega $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 4,8 ml, 12,0 mmol) por goteo a la solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,67 g, 11,9 mmol) en THF (40 ml) a -78°C y agita por espacio de 0,5 h. Se calienta la mezcla de reacción a 0°C durante 0,5 h. Se enfría la mezcla de reacción a -78°C y se agrega una solución de

piridazina (0,94 g, 11,7 mmol) en THF (5 ml) por goteo, y se agita la mezcla de reacción durante 1 h más a -78°C . Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente de un día para otro. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (300 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,10 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,71 (s amp, 1H), 3,20 (s amp, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 1,80 (d, 2H).

Ejemplo 12

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(2-piridazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

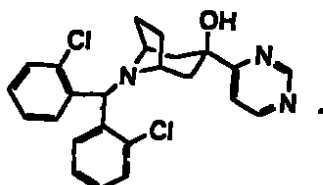


Se agrega $n\text{-BuLi}$ (1,7 M en pentano, 6,0 ml, 10,2 mmol) por goteo a la solución de iodopirazina (1,0 g, 4,9 mmol) en éter dietílico (20 ml) a -50°C y se la agita por espacio de 0,5 h. A esto se le agrega una solución del producto de la Preparación 3 (1,0 g, 2,8 mmol) en THF (4 ml) por goteo, y se agita la mezcla de reacción durante 1,5 h más a -50°C . Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente de un día para otro. Se vierte la mezcla de reacción en NH_4Cl acuoso saturado y se la extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se las seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H),

8,47 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,20 (s amp, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,76 (d, 2H).

Ejemplo 13

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(4-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Paso 1: **8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(5-bromo-4-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol**

Se agrega LDA recién preparada previamente enfriada (hielo seco) (2,77 mmol) en THF (5 ml) a una solución de 5-bromopirimidina (450 mg, 2,77 mmol) y el producto de la Preparación 3 1 g, 2,77 mmol) en THF (5 ml) por goteo y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se apaga la reacción con hielo-H₂O, se la extrae con EtOAc, se la seca, filtra y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto deseado (187 mg).

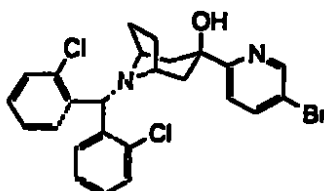
Paso 2:

Se hidrogena el producto del Paso 1 (22 mg) en CH₃OH-EtOAc (1:1, 10 ml) y NH₃/CH₃OH (7 N, 1 ml) en presencia de un catalizador Lindlar a 1 atm por espacio de 2 h, se lo filtra y concentra para producir el compuesto del título. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,15 (s amp, 2H), 2,50 (dd, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,65 (d, 2H).

Ejemplo 14

51

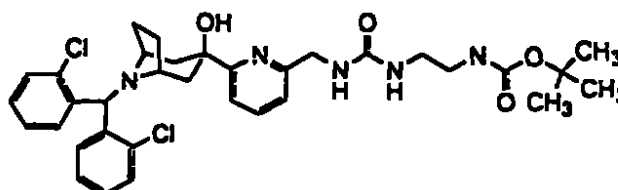
8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(5-bromo-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Se agrega $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en hexano, 1,59 ml, 2,54 mmol) a 2,5-dibromopiridina (501 mg, 2,12 mmol) en tolueno (13 ml) a -78°C y se agita por espacio de 2 h. Se agrega el producto de la Preparación 3 (501 mg, 2,12 mmol) en tolueno (2 ml) a -78°C y se lo agita durante un lapso de 3 h. Se calienta a temperatura ambiente, se apaga con NH_4Cl acuoso saturado y se extrae con CH_2Cl_2 , tras lo cual se lo seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de capa fina de preparación y HPLC para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,20 (s amp, 2 H); 2,15-2,40 (m, 4H), 1,75 (d, 2H).

Ejemplo 15

[2-[[[[[6-[8-[bis(2-clorofenil)metil]-3hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-piridinil]metil]amino]carbonil]amino]etil]carbamato de 1,1-Dimetiletilo



Paso 1: 2-bromo-6-hidroximetilpiridina

Se agrega NaBH_4 (1,46 g, 38,58 mmol) a carboxialdehído de 6-bromo-2-piridina (5,32 g, 28,58 mmol) en CH_3OH a 0°C y se lo agita a 0°C por espacio de 1 h.

h, se lo extrae con CH_2Cl_2 , se lo seca sobre Na_2SO_4 y concentra para dar el compuesto deseado.

Paso 2: 2-bromo-8-(t-butildimetilsiloximetil)piridina

Se agrega imidazol (3,01 g, 44,19 mmol) a una solución del producto del Paso 1 (5,54 g, 29,46 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (4,97 g, 32,99 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a TA y se lo agita durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el producto filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía para dar el compuesto deseado.

Paso 3: 8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(6-(t-butildimetilsiloximetil)-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Se agrega n-BuLi (1,6 M en hexano, 7,2 ml, 11,49 mmol) al producto del Paso 2 (3,29 g, 10,88 mmol) en THF (5 ml) a -78°C y se agita por espacio de 1 h. Se agrega el producto de la Preparación 3 (1,84 g, 5,11 mmol) en THF (14 ml) a -78°C y se lo entibia lentamente a 0°C (~2 h). Se apaga la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso saturado y se extrae con EtOAc, tras lo cual se la seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto buscado.

Paso 4: 8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(6-hidroximetil)-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Se agrega fluoruro de tetrabutilamonio (2,1 g, 8,04 mmol) a una solución del producto del Paso 3 (2,34 g, 4,01 mmol) en THF (30 ml) a TA y se lo agita durante la noche. Se apaga la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso saturado, se la seca sobre Na_2SO_4 y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto buscado.

481

Paso 5: 3-[6-(azidometil)-2-piridinil]-8-[bis(2-clorofenil)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Se agrega difenilfosforilazida (272 mg, 0,99 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (150 mg, 0,99 mmol) al producto obtenido en el paso 4 (404 mg, 0,88 mmol) a 0°C, se lo agita por espacio de 20 min, se lo calienta a TA, luego se lo agita a 50°C durante 1 h. Se enfría esto a temperatura ambiente y se lo agita durante la noche. Se apaga la reacción con H₂O y NH₄Cl acuoso saturado, se la extrae con CH₂Cl₂, se la seca sobre Na₂SO₄ y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto buscado.

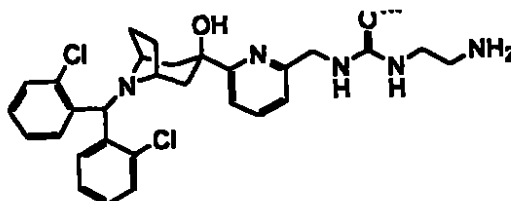
Paso 6: Se agrega catalizador Lindlar (44 mg) a una suspensión del producto del Paso 5 (279 mg) en una mezcla de EtOAc y CH₃OH en presencia de NH₃ 7 N en CH₃OH (1 ml). Se hidrogena la mezcla a 1 atm por espacio de 1,5 h, se la filtra a través de celite, se la lava con NH₃OH (2,5 N) y se la concentra para dar el compuesto deseado.

Paso 7:

Se agrega trifosgeno (34,8 mg, 0,117 mmol) y diisopropiletilamina (222 mg, 1,675 mmol) a una solución del producto del Paso 6 (157 mg, 0,335 mmol) en tolueno (10 ml) a TA bajo argón. Se la calienta a 120°C y se agita durante 2,5 h. Se enfría a TA, se agrega N-Boc-etilendiamina (65 mg, 0,42 mmol) y se agita durante la noche. Se apaga la reacción con NH₄Cl acuoso saturado, se la seca sobre Na₂SO₄ y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de capa fina de preparación para producir el compuesto del título. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7.9 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.1 – 7.4 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 5.25 (s amp, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.15-2.45 (m, 6H), 1.65 (d, 2H).

Ejemplo 16

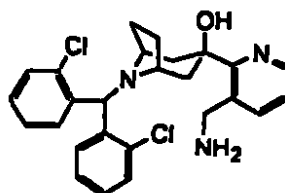
N-(2-Aminoetil)-N'-[[6-[8-[bis(2-clorofenil)metil]-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-piridinil]metil]urea



Se agrega HCl (1 N en éter, 1,0 ml) a una solución del Ejemplo 15 (53 mg) en CH_2Cl_2 y CH_3OH a temperatura ambiente y se la agita hasta que la LC-MS indicó el consumo total del Ejemplo 15 para dar el compuesto del título en forma de sal de clorhidrato. ESI-MS 554,1 (100, M^+).

Ejemplo 17

3-[3-(aminometil)-2-piridinil]-8-[bis(2-clorofenil) metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Paso 1: 2-Bromo-3-hidroximetilpiridina

Se agrega cloroformiato de etilo (3,17 g, 29,28 mmol) a una solución de ácido 2-bromo-3-piridincarboxílico (5,63 g, 27,89 mmol) y Et_3N (2,96 g, 29,28 mmol) en tolueno (150 ml) a TA y se la agita durante 1 h, se la filtra y concentra.

Se disuelve el residuo en THF (93 ml), se lo agrega a una suspensión de LiAlH_4

(1,11 g, 29,28 mmol) en THF (37 mmol) por goteo a -78°C y se lo agita por

64

espacio de 30 min. Se apaga la reacción con NH_4Cl acuoso saturado, se la agita a temperatura ambiente durante 1 h, se la filtra a través de celite, se la extrae con EtOAc, se la seca sobre Na_2SO_4 y se la concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto buscado.

Paso 2: 2-Bromo-3-(t-butildimetilsiloximetil)piridina

Se sigue el procedimiento del Paso 2 del Ejemplo 15, utilizando 2-bromo-3-hidroxi-metilpiridina (3,66 g, 19,48 mmol), cloruro de t-butildimetilsililo (5,87 g, 38,97 mmol) e imidazol (3,31 g 48,71 mmol) para dar el compuesto deseado (6,38 g).

Paso 3: 8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(3-(t-butildimetilsiloximetil)-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Se sigue el procedimiento del Paso 3 del Ejemplo 15, utilizando el producto del Paso 2 (6,38 g, 21,1 mmol), n-BuLi (1,6 M en hexano, 14,5 ml, 21,1 mmol) y el producto de la preparación 3 (7,60 g, 21,1 mmol) para dar el producto deseado.

Paso 4: 8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(3-hidroximetil)-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Se sigue el procedimiento del Paso 4 del Ejemplo 15, utilizando el producto del Paso 3 (12,3 g, 21,1 mmol) y fluoruro de tetrabutylamonio (11 g, 42,2 mmol) para dar el compuesto buscado.

Paso 5: 3-[3-(azidometil)-2-piridinil]-8-[bis(2-clorofenil)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

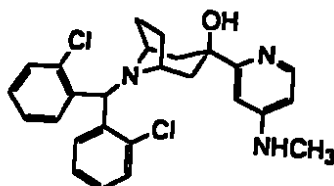
Se sigue el procedimiento del Paso 5 del Ejemplo 15, utilizando el producto del Paso 4 (95,2 mg, 0.213 mmol), difenilfosforilazida (67,4 mg, 0,245 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (52,98 mg, 0,32 mmol) para dar el compuesto deseado en forma de producto minoritario.

Paso 6:

Se sigue el procedimiento del Paso 6 del Ejemplo 15, utilizando el producto del Paso 5 (69 mg) y catalizador Lindlar (7 mg) para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,40 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,05 – 7,15 (m, 7H), 5,60 (s, 1H), 5,25 (s. amp, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,20 (s. amp, 2H), 2,50 (dd, 2H), 2,30 (, 4H), 1,75 (d, 2H).

Ejemplo 18

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-[4-(metilamino)-2-piridinil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

**Paso 1: 2-Bromo-4-(terc-butoxicarbonilamino)piridina**

Se agita una mezcla de 4-amino-2-bromopiridina (1,00 g, 5,79 mmol), Et_3N (1,75 g, 17,37 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,90 g, 8,69 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se la diluye con CH_2Cl_2 (10 ml), se la lava con NaHCO_3 acuoso saturado, se la seca sobre MgSO_4 y se la concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado.

Paso 2: [2-8-[bis(2-clorofenil)metil]-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-4-piridinil]carbamato de dimetiletilo

Se agrega $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en hexano, 1,12 ml, 1,81 mmol) al producto del Paso 1 (237 mg, 0,67 mmol) en THF (2,7 ml) a -78°C y se lo agita durante 2 h. Se...



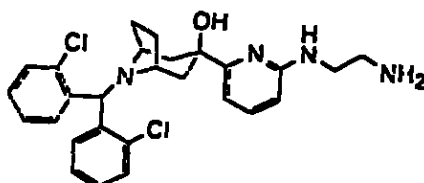
agrega el producto de la Preparación 3 (337 mg, 0,94 mmol) en THF (1 ml) a -78°C y se lo agita por espacio de 3 h, se lo calienta a TA y se lo agita durante la noche. Se apaga con NH_4Cl acuoso saturado, se realiza la extracción con EtOAc, se la seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto buscado.

Paso 3:

Se agrega LiAlH_4 (1 M en éter, 0,26 ml, 0,26 mmol) en dioxano (0,5 ml) a una solución del producto del paso 2 (48,4 mg, 0,87 mmol) en dioxano (0,5 ml) a TA y se agita a reflujo durante la noche. Se enfría a TA, se agrega LiAlH_4 (1,0 M en éter, 0,2 ml) y se agita a reflujo por espacio de 5 h. Se apaga la reacción con H_2O (0,55 ml), NaOH (15 %, 0,1 ml) y H_2O (0,05 ml). Se diluye con EtOAc, se filtra y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3) 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,05-7,15 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,39 (d, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,20 (s, amp, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,2 (m, amp, 2H), 1,65 (d, 2H).

Ejemplo 19

3-[6-[(2-aminoetil)amino]-2-piridinil]-8-[bis(2-clorofenil)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Paso 1: 8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(6-bromo-2-piridinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

6A

Se agrega n-BuLi (1,6 M en hexano, 26,8 ml, 42,92 mmol) a 2,6-dibromopiridina (12,2 g, 51,5 mmol) en THF (150 ml) a -78°C y se agita por espacio de 2 h. Se agrega el producto de la Preparación 3 (9,28 g, 25,75 mmol) en THF (50 ml) a -78°C y se lo agita por espacio de 3 h, se lo calienta a TA y se agita durante la noche. Se apaga la reacción con NH_4Cl acuoso saturado y se extrae con EtOAc, tras lo cual se la seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el producto buscado.

Paso 2: [2-[6-[8-[bis(2-clorofenil)metil]-3hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-piridinil]aminoetil]carbamato de 1,1-Dimetiletilo

Se agita una solución del producto del paso 1 (64,5 mg, 0,128 mmol), N-Boc-etilendiamina (123 mg, 0,77 mmol) y piridina (12 mg, 0,154 mmol) a 110°C en un tubo sellado por ejemplo 3,5 h. Se enfría a TA, se agrega N-Boc-etilendiamina (0,3 ml) y se calienta a 140°C durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se apaga la reacción con H_2O , se la extrae con EtOAc, se la seca y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

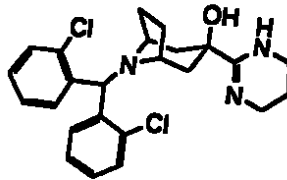
Paso 3:

Se agrega HCl (1N en éter, 0,36 ml) a una solución del producto del Paso 2 (11 mg, 0,018 mmol) en CH_2Cl_2 a TA por espacio de 24 h. Se adiciona HCl (1 N en éter, 0,36 ml) y se agita a TA por un lapso de 24 h. Se agrega 0,36 ml más de HCl (1 N en éter) y se agita a 30°C por espacio de 24 h. Se concentra, se trata con éter y se filtra para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. ESI-MS 497,1 (100, M^+).

Ejemplo 20

8-[Bis(2-clorofenil)metil]-3-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-8-

azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Se agrega níquel Raney a una solución del Ejemplo 1 (160 mg) en etanol (10 ml) a TA. Se calienta a 80°C y se agita durante 20 h, se filtra y concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,85 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,40 (dd, 4H), 3,10 (s amp, 2H), 2,05-2,35 (m, 6H), 2,75 (q, 2H), 1,55 (d, 2H).

Los compuestos de la fórmula I exhiben una selectividad más de 50 veces mayor que los receptores de opioides clásicos. El receptor ORL-1 comparte un alto grado de homología con los receptores de opioides clásicos (es decir, μ , κ y δ), pero el receptor ORL-1 no es activado por los opioides endógenos, y los opioides endógenos no activan al receptor ORL-1. Se sabe que la codeína y otros opioides empleados como antitusígenos activan el receptor de opioides μ , causando efectos colaterales tales como depresión respiratoria, constipación, tolerancia y dependencia física. Los agonistas del receptor ORL-1 no activan el receptor de opioides μ y, por lo tanto; se estima que han de dar lugar a un perfil de seguridad superior..

La actividad agonista del receptor ORL-1 de los compuestos de la fórmula I, así como su efecto sobre la tos y la respiración, se pueden medir mediante los siguientes ensayos.

Ensayo de unión de nociceptina

Se incubó una preparación de membranas de células CHO que expresaban el receptor ORL-1 (2 mg) con diversas concentraciones de [^{125}I]-Tyr ^{14} nociceptina.

bb

(3-500 pM) en un buffer que contenía HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2,5 mM, 1 mg/ml de seroalbúmina bovina y 0,025 % de bacitracina. Se incubaron las muestras por espacio de 1 h a temperatura ambiente (22°C). Se cosechó el ligando radiomarcado unido a la membrana en filtros GF/B previamente embebidos en polietilenimina al 0,1 % empleando un cosechador de células Brandell y se las lavó cinco veces con 5 ml de agua destilada fría. Se determinó el enlace no específico en paralelo por medio de ensayos similares realizados en presencia de nociceptina 1 µM. Todos los puntos de ensayo fueron ejecutados por duplicado de la unión total y no específica.

Se realizaron los cálculos de Ki utilizando métodos muy conocidos en la técnica.

En el caso de los compuestos de la presente invención, se determinó que los valores de Ki estaban en el rango de 0,6 a 3,0 nM, prefiriéndose los compuestos con un valor Ki inferior a 10 nM.

En la siguiente tabla se ilustran los valores Ki de varios de los compuestos ejemplificados:

Ejemplo #	ki (nM)	Ejemplo #	Ki (nM)
1	6,2	8	6,0
2	7,6	11	7,0
3	4,0	12	2,0
4	4,0	14	1,3
6	5,4		

Utilizando los procedimientos descrito en el European Journal of Pharmacology, 336 (1997), pág. 233-242, se determinó la actividad agonista de

M

los compuestos. Se comprobó que la actividad agonista (CE_{50}) de estos compuestos estaba en el rango de 20-200 nM.

Estudios sobre la tos

Se evaluaron los efectos de la nociceptina en tos inducida con capsaicina en el conejillo de indias de acuerdo con los métodos de Bolser y otros, *British Journal of Pharmacology* (1995) 114, 735 – 7,38 (véase asimismo McLeod y otros, *British Journal of Pharmacology* (2001) 132, 1175-117). Este modelo es un método de uso extendido para evaluar la actividad de las drogas potencialmente antitusivas. Se colocaron conejillas de Indias macho (350-450 g, Charles River, Bloomington, MA, USA) con ayuno de un día para otro, en una cámara transparente de 12" x 14" (30,48 x 35,56 cm). Los animales fueron expuestos a capsaicina en aerosol producido por un nebulizador de turbina (Puritan Bennet, Lenexa, KS, USA) para provocar un reflejo de tos. Cada conejillo de Indias fue expuesto a la capsaicina una sola vez. Se detectó el número de toses por medio de un micrófono colocado en la cámara y éste fue verificado por un observador versado. Se transfirió la señal procedente del micrófono a un polígrafo que produjo un registro del número de toses. Se dio vehículo (metilcelulosa 1 ml/kg p.o) o el compuesto de ensayo, 2 horas antes de la capsaicina en aerosol. También se evaluó la actividad antitusiva del baclofeno (3 mg/kg p.o.) como control positivo.

Mediciones Respiratorias

Se llevaron a cabo estudios en conejillos de Indias Hartley macho en un rango de peso de 450 a 550 g. Se mantuvo a los animales en ayuno durante la noche pero se les dio agua a voluntad. Los conejillos de Indias fueron colocados en un pletismógrafo de cuerpo completo con la cabeza afuera y se colocó un collar

de caucho en la cabeza del animal para producir un cierre hermético entre el

conejiillo de Indias y el pletismógrafo. Se midió el flujo de aire en términos de presión diferencial a través de una criba de malla de alambre que cubrió un hueco de 1 pulgada (2,54 cm) en la pared del pletismógrafo. Se integró la señal de flujo de aire a una señal proporcional al volumen utilizando un circuito preamplificador y una computadora de función pulmonar (Buxco Electronics, Sharon, CT, modelo XA). Se conectó una cámara de cabeza al pletismógrafo y se hizo circular aire proveniente de una fuente de gas comprimido (21 % O₂, el resto N₂ por la cámara de cabeza durante toda la duración del estudio. Todas las mediciones respiratorias se realizaron mientras los conejillos de Indias respiraban este aire circulante.

Se alimentó la señal de volumen de cada animal a una disposición de adquisición/análisis de datos (Buxco Electronics, modelo XA) que calculó el volumen de flujo y el ritmo respiratorio sobre la base de respiración por respiración. Estas señales fueron representadas visualmente en un monitor. Se registró el volumen de flujo y el ritmo respiratorio en términos de valor promedio por minuto.

Se permitió que los conejillos de Indias se equilibran en el pletismógrafo por espacio de 30 min. Se obtuvieron mediciones de base al final de este período de 30 min. Luego se los retiró del pletismógrafo y se les administró dosis orales del compuesto de ensayo (10 mg/kg p.o.), baclofeno (3 mg/kg, p.o.) o un placebo de vehículo de metilcelulosa (2 ml/kg, p.o.). Inmediatamente después de la dosificación, se colocó a los conejillos de Indias en el pletismógrafo, se volvió a conectar la cámara de cabeza y el aire circulante y se midieron las variables respiratorias (volumen de flujo (V_T), ritmo respiratorio (f) y volumen por minuto (MV = V_T X f) a los 30, 60, 90 y 120 min después del tratamiento. Este estudio se realizó bajo el protocolo ACULX #980163.

69

En los métodos de la presente invención de la presente invención se puede administrar uno a tres compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención exhiben actividad antitusiva, lo que los hace útiles para la supresión de la tos en mamíferos. En el caso de los mamíferos tratados para la tos, se puede administrar por lo menos un agonista del receptor de nociceptina ORL-1 junto con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de los síntomas de tos, alergia o asma seleccionados entre antihistamínicos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas del receptor de NK_1 , NK_2 y NK_3 y agonistas de $GABA_B$. De preferencia, una combinación de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I y 1-3 agentes más, preferentemente 1-2 agentes más y más preferentemente 1 agente adicional.

Entre los ejemplos no excluyentes de antihistamínicos se cuentan: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina (también conocida como SCH-34117), doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, equitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazine y triprolidina.

Entre los ejemplos no excluyentes de antagonistas del receptor H_3 se cuentan: tioperamida, impromidina, burinamida, clobenpropit, impentamina, mifetidina, S-sopromidina, R-sopromidina, SKF-91486, GR-175737, GT-2016,

UCL-1199 y clozapina. Se pueden evaluar fácilmente otros compuestos para determinar la actividad en el receptor H_3 por métodos conocidos, entre los que se incluye el ensayo de membrana de cerebro de conejillos de Indias y el ensayo de contracción del íleo neuronal en conejillos de Indias, ambos descritos en la patente de los Estados Unidos No. 5.352.707. Otro ensayo ventajoso hace uso de membranas de cerebro de ratas y ha sido descrito por West y otros, "Identification of Two- H_3 -Histamine Receptor Subtypes" *Molecular Pharmacology*, Vol. 38, páginas 610-613 (1990).

El término "inhibidor de leucotrienos" incluye cualquier agente o compuesto que inhiba, restrinja, retarde o de otro modo interactúe con la acción o la actividad de los leucotrienos. Entre los ejemplos no restrictivos de inhibidores de los leucotrienos se incluyen montelukast ácido [R-(E)]-1[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)-etenil]-fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio)-metil]ciclo]propanacético y su sal de sodio, descrito en EP 0 480 717; ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)tio)metil)ciclopropanacético y su sal de sodio, descrito en WO 97/28797 y en la patente de los Estados Unidos No. 5.270.324; ácido 1-(((R)-(3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]-piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético y su sal de sodio, descrito en WO 97/28797 y en la patente de los Estados Unidos No. 5.472.964; pranlukast, N-[4-oxo-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-8-il]-p-(4-fenilbutoxi)benzamida) descrito en WO 97/28797 y en EP 173.516; zafirlukast, ciclopentil-3-[2-metoxi-4-[(o-tolilsulfonil)carbamoil]benzil]-1-metil-indol-5-carbamato) descrito en WO 97/28797 y en EP 199.543 y ácido [2-[[2(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, descrito en la patente de los Estados Unidos No. 5.296.495 y en la patente japonesa JP06325265 A.

1/8

El término "inhibidor de la 5-lipoxigenasa" o "inhibidor de 5-LO" incluye a cualquier agente o compuesto que inhiba, restrinja, retarde o de otro modo interactúe con la acción enzimática de la 5-lipoxigenasa. Entre los ejemplos no restrictivos de inhibidores de la 5-lipoxigenasa se cuentan zileuton, docebenona, piripost, ICI-D2318 y ABT 761.

Entre los ejemplos no restrictivos de agonistas del receptor β -adrenérgico se cuentan: albuterol, bitolterol, isoetarina, metaproterenol, perbuterol, salmeterol, terbutalina, isoproterenol, efedrina y epinefrina.

Un ejemplo no restrictivo de un derivado de xantina es la teofilina.

Entre los ejemplos no restrictivos de agonistas del receptor α -adrenérgico se cuentan las arilalquilaminas (por ejemplo, fenilpropanolamina y pseudoefedrina), los imidazoles (por ejemplo, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina y xilometazolina) así como las cicloalquilaminas (por ejemplo, propilhexedrina).

Un ejemplo no restrictivo de estabilizadores de mastocitos es el nedrocromil sódico.

Entre los ejemplos no restrictivos de agentes antitusivos se cuentan la codeína, el dextrometorfán, benzonatato, clofedianol y noscapina.

Un ejemplo no restrictivo de expectorante es la guaifenesina.

Entre los ejemplos no restrictivos de antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 se cuentan CP-99.994 y SR 48968.

Entre los ejemplos no restrictivos de agonistas de $GABA_B$ se incluyen el baclofeno y el ácido 3-aminopropil-fosfinico.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos inertes farmacéuticamente

aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente 5 a aproximadamente 70 por ciento el ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa. Se pueden utilizar comprimidos, polvos y sellos como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para la preparación de supositorios, se funde en primer lugar una cera con bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y se dispersa el ingrediente activo en la misma en forma homogénea, por ejemplo mediante agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea en moldes de tamaños convenientes, se los deja enfriar y de esa manera solidifican.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Se pueden mencionar, por ejemplo, las soluciones en agua o en agua-propilenglicol para inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida pueden incluir asimismo soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden presentarse en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se han de convertir, poco antes de usarlas, en preparaciones en forma líquida para la

administración oral o parenteral. dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar contenidas en un parche transdérmico del tipo de matriz o depósito, de los convencionales en la técnica para este fin.

Un compuesto de la presente invención es administrado preferentemente por vía oral.

De preferencia, la preparación farmacéutica se presenta en forma de dosis unitarias. En esa forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo una cantidad efectiva para obtener un fin propuesto.

La cantidad del compuesto activo de la fórmula I incluida en una dosis unitaria de la preparación puede ser variada o ajustada desde aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 300 mg, de acuerdo con la aplicación específica.

La dosis real empleada puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente y la severidad del trastorno que se está tratando. La determinación de la dosis apropiada para una situación específica es de competencia de los especialistas en la materia. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que no llegan a constituir la dosis óptima del compuesto. Luego se va aumentando la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en las circunstancias pertinentes. Para mayor conveniencia, se puede subdividir la

dosis diaria total y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

A

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regula de acuerdo con el criterio del médico a cargo considerando factores tales como la edad, estado y tamaño del paciente, así como la severidad de los síntomas bajo tratamiento. Un régimen de dosificación típico consiste en la administración oral de 10 mg a 2000 mg/día, preferentemente de 10 a 1000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas para otorgar alivio del dolor, ansiedad, depresión, asma o abuso del alcohol. Los compuestos son no tóxicos cuando se los administra dentro de este rango de dosificación.

Cuando el agonista del receptor de nociceptina ORL-1 es administrado en combinación con uno o más agentes adicionales, preferentemente se administra el compuesto de la fórmula I y el agente (o agentes) adicional en una forma de dosificación combinada (por ejemplo, un solo comprimido), si bien se los puede administrar por separado. Los agentes adicionales son administrados en cantidades efectivas para producir el alivio de los síntomas de tos, alergia o asma, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 300 mg por dosis unitaria. Un régimen de dosificación típica del agente adicional es de 1 mg a 2000 mg/día, preferentemente de 1 a 1000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas. Las cantidades de dosificación típicas de los demás agentes pueden ser determinadas teniendo en cuenta la literatura, por ejemplo The Physician's Desk Reference.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéutica que contienen un compuesto de la presente invención. Los peritos en la materia reconocerán que esas formas de dosificación pueden ser fácilmente modificadas para incluir uno o más ingredientes activos adicionales. El alcance de la presente

16

invención en su aspecto de la composición farmacéutica no ha de verse limitado por los ejemplos presentados.

Ejemplos de Formas de Dosificación Farmacéuticas

EJEMPLO A – Comprimidos

No.	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1	Compuesto activo	100	500
2	Lactosa USP	122	113
3	Almidón de maíz, de calidad alimenticia, en forma de pasta al 10 % en Agua purificada	30	40
4	Almidón de maíz, calidad alimenticia	45	40
5	Estearato de magnesio	3	7
Total		300	700

Método de Elaboración

Se mezclan los ítems Nos 1 y 2 en una mezcladora adecuada por espacio de 10 – 15 minutos. Se granula la mezcla con el ítem No. 3. Se hacen pasar los gránulos húmedos a través de una criba gruesa (por ejemplo, ¼", 0,63 cm) en caso de ser necesario. Se secan los gránulos húmedos. Se tamizan, si es necesario, los gránulos húmedos y se los mezcla con el ítem No. 4 por espacio de 10-15 minutos. Se agrega el ítem No. 5 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se comprime la mezcla al tamaño y pesos apropiados en una máquina para fabricar comprimidos adecuada.

EJEMPLO B – Cápsulas

No.	Ingredientes	mg/cápsula	mg/cápsula
-----	--------------	------------	------------

1	Compuesto activo	100	500
2	Lactosa USP	106	123
3	Almidón de maíz, de calidad alimenticia	40	70
4	Estearato de magnesio NF	7	7
Total		253	700

Método de Elaboración

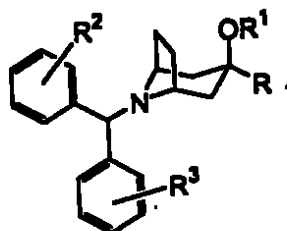
Se mezclan los ítems Nos 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada por espacio de 10-15 minutos. Se agrega el ítem No. 4 y se mezcla por espacio de 1-3 minutos. Se vierte la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos piezas adecuadas en una máquina encapsuladora adecuada.

Si bien se ha descrito la presente invención en conexión con las realizaciones específicas antes expuestas, los peritos en la materia considerarán evidentes las numerosas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas. Se pretende que todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones caigan dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

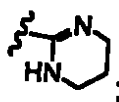
72

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual



R es R⁴-heteroarilo o

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² y R³ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃, flúor, cloro, bromo y yodo;

R⁴ representa 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo (C₁-C₆), -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NH-SO₂-R⁵, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)₂-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)₂-OR⁵ y 1-piperazinilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ y

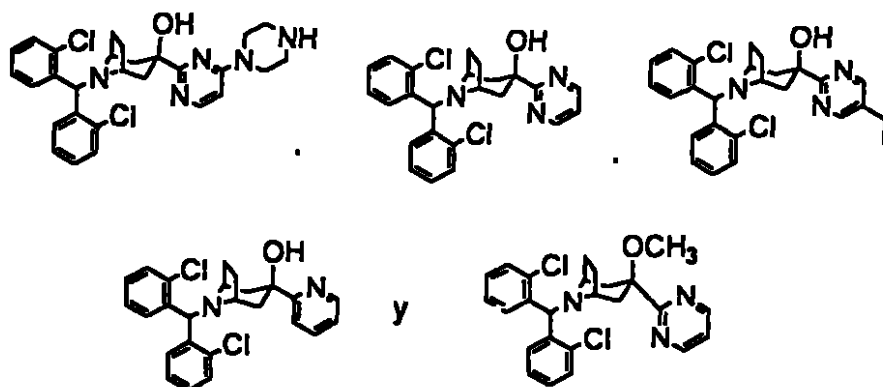
R⁷ es H, alquilo C₁-C₃ o aminoalquilo (C₁-C₃).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R es 2-pirimidinilo, 5-etil-2-pirimidinilo, 4-(1-piperazinil)-2-pirimidinilo, 2-piridilo y 6-metoxi-2-piridilo.

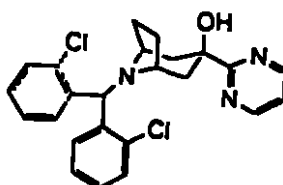
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R¹ es H o -CH₃.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R² es 2-cloro y R³ es 2-cloro.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



6. Un compuesto representado por la fórmula:



49

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 , y agonistas de $GABA_B$ además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

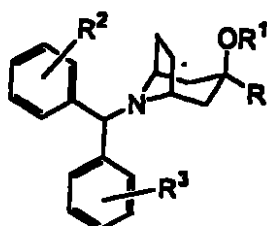
9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la tos, el dolor, la ansiedad, el asma, la depresión o el abuso del alcohol.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende la administración de 1-3 agentes adicionales para el tratamiento de los síntomas de tos, alergia o asma, seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 , y agonistas de $GABA_B$.

p. SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Se describen novedosos compuestos de la fórmula

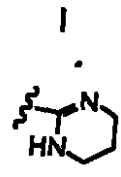


en la cual

R es heteroarilo optativamente sustituido o

R¹ es H o alquilo C₁-C₆ y

R² y R³ son -CH₃, -OCH₃ o halo;



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, composiciones farmacéuticas elaborados con los mismos y el uso de dichos compuestos en el tratamiento del dolor, la ansiedad, la tos, el asma, la depresión y el alcoholismo.

PATENT COOPERATION TREATY

Handwritten initials

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PATENT DEPARTMENT
RECEIVED

PCT

To: Magatti, Anita W. SCHERING-PLOUGH CORPORATION Patent Department K-6-1, 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, New Jersey 07033-0539 ETATS-UNIS D'AMERIQUE		Computer Input Date: <u>10/21/03</u> Attny: <u>ADH</u> ☐ FILE ☒ CHECK FILE Date of mailing (day/month/year)	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1) 10/10/2003
Applicant's or agent's file reference CN01511K		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US 02/ 35539	International filing date (day/month/year) 06/11/2002	Priority date (day/month/year) 07/11/2001	
Applicant SCHERING CORPORATION			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

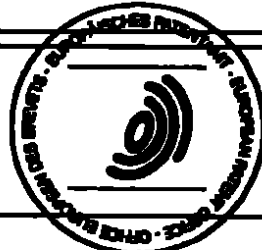
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

02

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference CN01511K	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US 02/ 35539	International filing date (day/month/year) 06/11/2002	Priority date (day/month/year) 07/11/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D451/06		
Applicant SCHERING CORPORATION		

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.

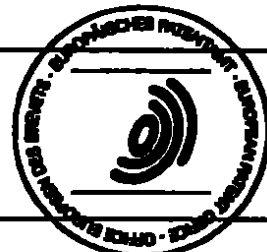
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the 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 16/05/2003	Date of completion of this report 07/10/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 02/35539

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039469 A3(51) International Patent Classification⁷: C07D 451/06,
A61K 31/46, A61P 43/00

(21) International Application Number: PCT/US02/35539

(22) International Filing Date:
6 November 2002 (06.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/333,284 7 November 2001 (07.11.2001) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).(72) Inventors: TULSHIAN, Deen; 4 Saddle Ridge Drive,
Lebanon, NJ 08833 (US). HO, Glenn, D.; 42 Chestnut
Hill Drive, Murray Hill, NJ 07974 (US). NG, Fay, W.; 560
Riverside Drive, Apt. 15D, New York, NY 10027 (US).(74) Agent: MAGATTI, Anita, W.; Schering-Plough Corpora-
tion, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.(84) 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC,
LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

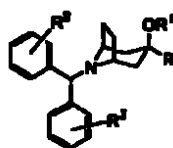
Published:

with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
16 October 2003For 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.

WO 03/039469 A3

(54) Title: HETEROARYL DERIVATIVES AS SUPERIOR LIGANDS FOR NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1



(I)



(II)

(57) Abstract: Novel compounds of the formula (I), wherein R is optionally substituted heteroaryl or (a); R¹ is H or C₁-C₄ alkyl; and R² and R³ are -CH₃, -OCH₃ or halo; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, pharmaceutical compositions therefore, and the use of said compounds in the treatment of pain, anxiety, cough, asthma, depression and alcohol abuse are disclosed.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D451/06 A61K31/46 A61P43/00

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 C07D 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)

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.
X	WO 01 07050 A (SCHERING CORPORATION) 1 February 2001 (2001-02-01) cited in the application * page 35,59,61; claim 1 and 2 *	1,7,9

☐ 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

26 June 2003

Date of mailing of the international search report

04/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Paternoster 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

70
86

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

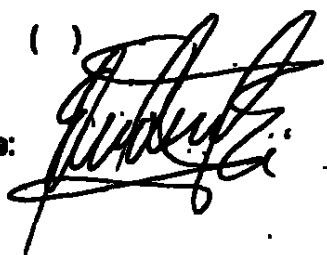
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01012140 00000000
Fecha (UTC): 2004-05-07 17:07:59

Folios: 05

Tramite : 011 PCT-PROTENT 379 PAGE NUCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación N°	04-042440
	Solicitud internacional	PCT/US02/35539
	Fecha inicio fase nacional	08/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	882
	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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

15 JUL 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044