

OK



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-33213

TITULO: PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-AZABICICLO[3.1.0]HEXANO.

CIP: C07D 209/52, A61K 31/403, A61P 25/00
SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Abril 5 de 2006

P2006000048

54

SJ

OLARTE RAISBECK

06/19



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-032213-00000-0000 Fax: 2008-04-06 15:24:34
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eps 378 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 78

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

16-05-2006

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World 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 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: JOTHAM WADSWORTH COE, STANTON FURST MCHARDY, JOHN

ANTHONY RAGAN, DEREK LAWRENCE TICKNER, BRIAN CLEMENT VANDERPLAS

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003261

Fecha Octubre 6, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/037790

Fecha Abril 28, 2005

4

Título (54) PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-AZABICICLO[3.1.0]HEXANO

Clasificación Internacional (51) C07D 209/52, A61K 37/403, A61P 25/00

Prioridad

SI



N



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 16, 2003

(31) Número de Solicitud

60/511.889

5

Comprobante de pago No. 06-26.003

Fecha Abril 4, 2006

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 inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-032213-00000-0000 Fec: 2008-04-05 15:24:24
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eps 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 78

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 26,003
FECHA : ABRIL 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156209	04/04/2006	7,609,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANTES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

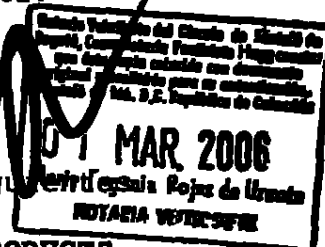
Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 83.515
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. S. 11.773
TRANSDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRACIÓN No. 0130 OF FENEBRE 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

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: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

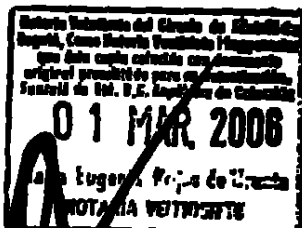
6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado



Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE INTERPRETES, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
- This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**



Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'James Bizzarri'.

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayula Chahín
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Álvarez
Felipe Menéndez
Carolina Rodríguez
Santiago Parulo

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Meló

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

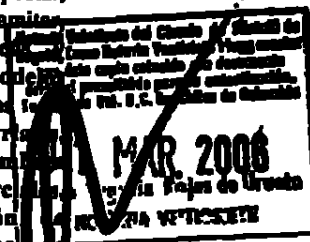
domiciled in

domiciliado en

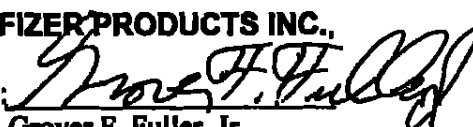
Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, 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.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todos los derechos de propiedad intelectual 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, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: 
Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

80

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que
con sede principal ubicada en

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.

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

4. 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.



NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Killian



SUSAN E. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 61K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2006
Susan E. Killian

APOSTILLA

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

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 23 de febrero de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 152673
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood.

12/2

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-AZABICICLO [3.1.0] HEXANO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Jotham Wadsworth COE, 17 de agosto de 2004 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Jotham Wadsworth COE

(Fdo) Stanton Furst MCHARDY, 05 de agosto de 2004 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Stanton Furst MCHARDY

(Fdo) John Anthony RAGAN, 05 de agosto de 2004 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - John Anthony RAGAN

(Fdo) Derek Lawrence TICKNER, 05 de agosto de 2004 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Derek Lawrence TICKNER

(Fdo) Brian Clement VANDERPLAS, 05 de agosto de 2004 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Brian Clement VANDERPLAS

13

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 23/feb/06

Suscrito y jurado ante mí, el 23 de febrero de 2006.

**(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.**

(Sello Oficial)



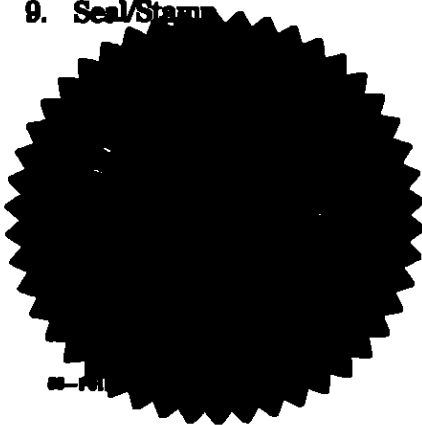
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
23 FEBRUARY 2006
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 152673
9. Seal/Stamp



10. Signature
PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

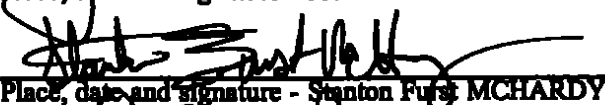
ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PREPARATION OF 3-AZABICYCLO [3.1.0] HEXANE DERIVATIVES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

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


Place, date and signature - Jotham Wadsworth COE

17 August 2004
Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - Stanton Furst MCHARDY

05 August 2004
Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - John Anthony RAGAN

05 August 2004
Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - Derek Lawrence TICKNER

05 August 2004
Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - Brian Clement VANDERPLAS

05 August 2004
Groton, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADOK

2-23-06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
23 day of Feb. 2006, a Notary Public
in and for the State of Maryland

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14/2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/037790 A1

(51) International Patent Classification: C07D 209/52

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/003261

(22) International Filing Date: 6 October 2004 (06.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/511,889 16 October 2003 (16.10.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COE, Jotham,
Wadsworth [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
MCHARDY, Stanton, Furst [US/US]; Pfizer Global Re-
search and Development, Eastern Point Road, Groton, CT
06340 (US). KAGAN, John, Anthony [US/US]; Pfizer
Global Research and Development, Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 (US). TICKNER, Derek, Lawrence

[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). VANDERPLAS,
Brian, Clement [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US).

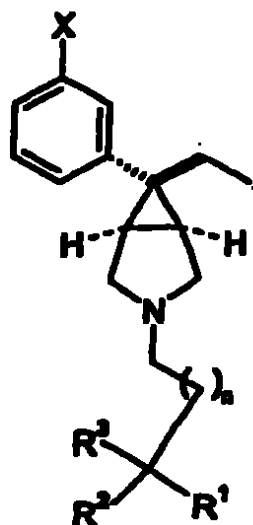
(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

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

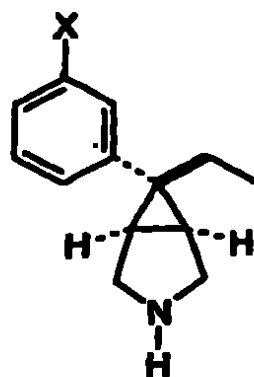
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

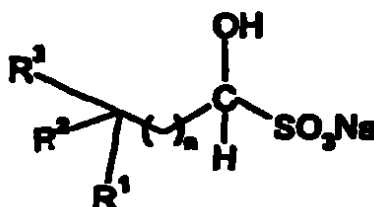
(54) Title: PREPARATION OF 3-AZABICYCLO [3.1.0] HEXANE DERIVATIVES



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: This present invention relates to a new and improved reductive amination process for the preparation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives of formula I comprising reacting a compound of formula II with a compound of formula III.

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

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

PREPARATION OF 3-AZABICYCLO [3.1.0] HEXANE DERIVATIVES**Field of the Invention**

This present invention relates to a new and improved reductive amination process for the preparation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives and pharmaceutical compositions comprising such derivatives. The invention particularly relates to using such derivatives to treat certain disorders and conditions, including, for example, irritable bowel syndrome, drug addiction or dependency, alcohol addiction or dependency, depression, and eating disorders.

Background of the Invention

Compounds that bind to opiate receptors (e.g. mu, kappa and delta opiate receptors) are likely to be useful in the treatment of diseases modulated by opiate receptors, for example irritable bowel syndrome; constipation; nausea; vomiting; and pruritic dermatoses, such as allergic dermatitis and atopy in animals and humans. Compounds that bind to opiate receptors have also been indicated in the treatment of eating disorders, opiate overdoses, depression, smoking and alcohol addiction and dependence, sexual dysfunction, shock, stroke, spinal damage and head trauma.

It is furthermore beneficial to obtain drugs that bind to opiate receptors which are not substrates of the enzyme CYP2D6. The presence of CYP2D6 enzyme among the human population is variable, and therefore it is easier to develop dosage schemes for a drug that are more generally applicable to a human population if the drug is not metabolized by CYP2D6.

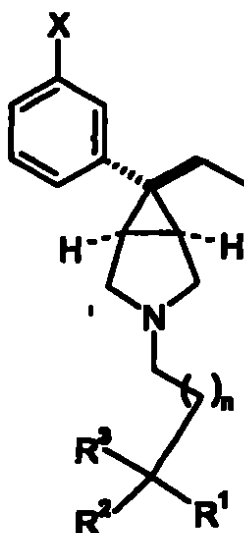
Certain 4-arylpiperidine-based compounds are disclosed in European patent applications EP 287339, EP 508468 and EP 508478 as opiate antagonists. In addition, International Patent Application WO 95/15327 discloses azabicycloalkane derivatives useful as neuroleptic agents. 3-Azabicyclo[3.1.0] hexane derivatives useful as opiate receptor antagonists are also disclosed in WO 00/39089.

The synthesis, composition, and methods of use of certain 3-azabicyclo[3.1.0] hexane derivatives are disclosed in United States Patent 6,313,312 and United States Patent Application 2003/0087898. The present invention provides an alternative route to these compounds with improved yield.

The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference therein in their entirety.

Summary of the invention

According to the invention there is provided a process for the preparation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives having the formula:



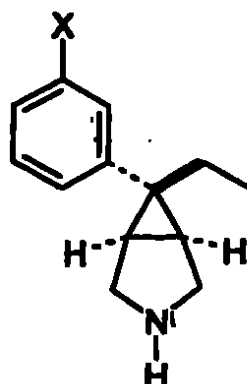
- 6 wherein X is halogen, -OH, -CN, -C₁ to C₄ alkyl substituted with one to three halogen atom, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl) (C₁-C₄ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₄ alkyl) (C₁-C₄ alkyl), -NHS(=O)₂H, or -NHS(=O)₂R⁴;

- 7 R¹ and R² are, with the carbon to which they are attached, connected to form a C₃-C₇ cycloalkyl or a 4-7 membered heterocycloalkyl comprising from one to three hetero moieties
 10 selected from O, S, -C(=O), and N; and wherein said cycloalkyl or heterocycloalkyl optionally contains one or two double bonds; and wherein said cycloalkyl or heterocycloalkyl is optionally fused or attached to a C₆-C₁₄ aryl or 5-14 membered heteroaryl group;

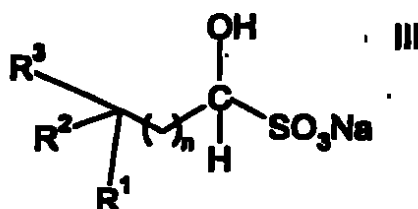
- 11 R³ is C₁-C₄ alkyl which may optionally contain one or two unsaturated bonds, -OH, -CN, -NO₂, -OC₁-C₄ alkyl, -NH₂ amide or alkyl substituted amide
 15 and n is one or zero;

R⁴ is selected from C₁-C₄ alkyl, -(C₁-C₄ alkylene)-O-(C₁-C₄ alkyl), 4-(1-methylimidazole), -(C₁-C₄ alkylene)-NH₂, -(C₁-C₄ alkylene)-NH(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkylene)-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl);

comprising reacting a compound of formula



with a compound of formula



5 In the presence of a reducing agent and an organic solvent; wherein R^1 , R^2 , R^3 , and n are as defined above.

In a preferred embodiment of the present invention R^1 and R^2 are, with the carbon to which they are attached, connected to form a C_3 cycloalkyl group. In another preferred embodiment n is zero and R^3 is $-OH$.

10 In one embodiment of the present invention, the compound of formula III is the addition product (adduct) of aqueous sodium bisulfite and an organic aldehyde of formula IV wherein the adduct exists in a solution equilibrium with sodium bisulfite and the aldehyde.

In another embodiment of the present invention, the aldehyde-bisulfite adduct in the presence of a base is substantially dissociated into sodium bisulfite and the corresponding aldehyde IV.

15 In another embodiment the solvent is 2-methyl-tetrahydrofuran and the base is aqueous sodium hydroxide in sufficient amount to elevate the pH of the reaction mixture to a pH of at least 9.0.

In yet another embodiment of the present invention the reducing agent is sodium triacetoxyborohydride.

20 In another embodiment the organic solvent is a mixture of N-methylpyrrolidone (NMP) and a C_6-C_{10} hydrocarbon, preferably cyclohexane.

In another embodiment the compound of formula III is selected from the group consisting of:

25 Hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt;
Hydroxy-[cis-1-hydroxy-3-(4-methoxy-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt;

Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt;
Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium
salt; and

Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium
5 salt;

In another embodiment the compound of formula I is selected from the group
consisting of:

- Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-
phenyl]-methanesulfonamide;
10 Exo-[3-[6-ethyl-3-(*cis*-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-
6-yl]-phenyl]-propanesulfonamide;
Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-
phenyl]-propanesulfonamide;
Exo-[3-[6-ethyl-3-(*cis*-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutylmethyl)-3-aza-
15 bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide;
Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-
phenyl]-(2-methoxyethane)sulfonamide;

Talophane-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[Exo-3-(2-hydroxy-
indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide; and
20 Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-
phenyl]-ethanesulfonamide

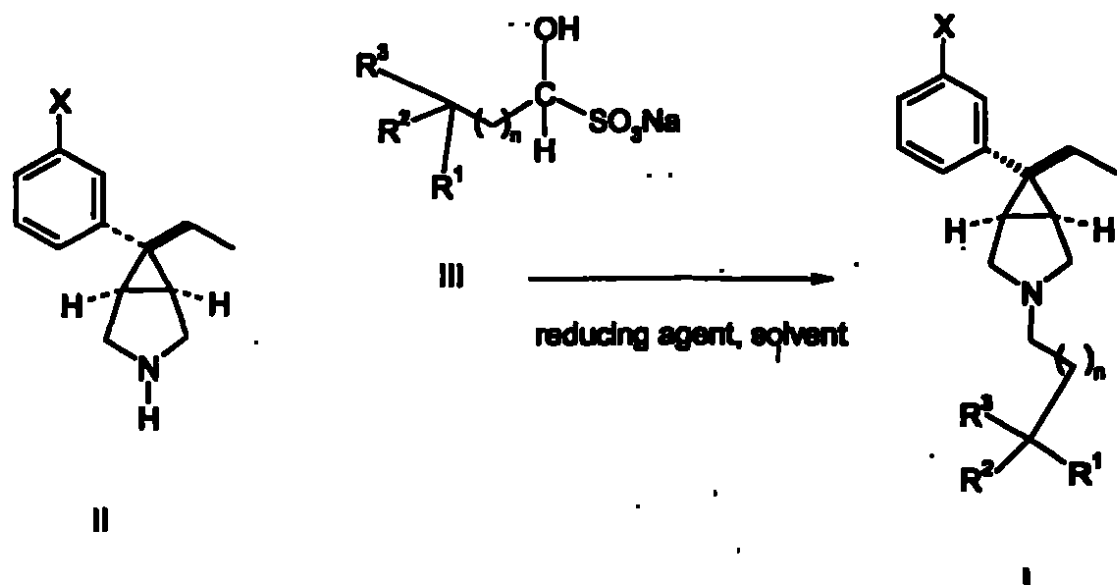
and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs.

In another embodiment the compounds of formula I are used in the treatment of
irritable bowel syndrome, drug addiction, alcohol addiction, depression and eating disorders.

25 Detailed Description of the Invention

The present invention provides a new process for the preparation of selected 3-
azabicyclo [3.1.0] hexane derivatives (formula I) by the reductive amination of aldehyde-
bisulfite adducts of formula III with the corresponding heterocyclic amine of formula II. The
synthesis of compounds of formula II is disclosed in U.S. Patent 6,313,312.

30 In accordance with the present invention, compounds of formula I above may be
prepared by the reductive amination illustrated below:



wherein X, n and R¹ through R³ are as defined above.

As illustrated above, treatment of an amino compound of formula II with the sodium bisulfite adduct of an appropriately substituted aldehyde of formula III and a reducing agent in an organic solvent produces the corresponding compound of formula I.

Reductive aminations are discussed generally in "Advanced Organic Chemistry", 3rd Ed.; J. March, pp. 798-800, John Wiley & Sons, 1985, New York.

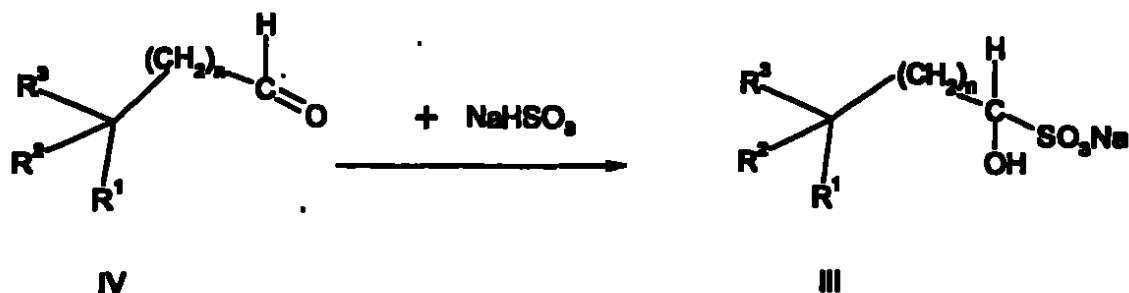
The present invention provides an alternative route to compounds of formula I in high purity and yield. Prior attempts to prepare compounds of formula I as disclosed in U.S. Application No. 2003/0087898, utilized the free aldehyde (IV) in the reductive amination reaction described above.

In the present invention, the aldehyde-bisulfite adducts III are expected to give increased product yield by providing the aldehyde in a more stable form which is less prone to side-reactions such as, for example, dimer formation. For purposes of the present invention the term adduct refers to a compound which is the addition product of an aldehyde and sodium bisulfite.

In a preferred embodiment of the present invention, the reducing agent is sodium triacetoxyborohydride, and the organic solvent is 2-methyltetrahydrofuran or a mixture of N-methylpyrrolidone and cyclohexane.

Compounds of formula III are addition products (adducts) resulting from the reaction of aqueous sodium bisulfite and the corresponding aldehyde (IV) as illustrated below:

-8-



The adducts of formula III are isolated prior to treatment with compounds of formula II.

In one embodiment, the amine II may be treated with the adduct (III) in the form of an equilibrium mixture of aldehyde IV and sodium bisulfite. Alternatively, the amine II is treated with the adduct in the presence of a base resulting in substantial dissociation of the adduct into the aldehyde and sodium bisulfite

The present inventors have discovered that the use of aldehyde-bisulfite adducts in the reductive-amination reaction leading to compounds of formula I provides significantly higher yield as compared to the unmodified aldehyde. For example, when the α carbon contains a hydroxyl group (R^2 is $-\text{OH}$ and n is zero), the corresponding aldehyde is unstable and highly reactive tending to form unwanted dimers and oligomers. The present invention overcomes this problem by providing a derivative of the aldehyde in the form of the bisulfite adduct which exhibits highly selective reactivity and is less prone to undergo undesirable side reactions.

Compounds of formula I are useful in treating mammals, including a human, in need thereof a disorder or condition selected from irritable bowel syndrome; constipation; nausea; vomiting; pruritic dermatoses, including allergic dermatitis and contact dermatitis; psoriasis; eczema; an insect bite; an eating disorder, including anorexia, bulimia, and obesity; depression, smoking addiction; drug addiction, including alcohol addiction, amphetamine addiction, cocaine addiction and addiction to an opiate, for example morphine, opium, or heroin; an opiate overdose; a sexual dysfunction, including erectile dysfunction and impotence; stroke; head trauma; traumatic brain injury; spinal damage; Parkinson's disease; Alzheimer's disease, age-related cognitive decline; and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder; which composition comprises an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

The terms "treatment", "treating", and the like, refers to reversing, alleviating, or inhibiting the progress of the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. As used herein, these terms also encompass, depending on the condition of the patient, preventing the onset of a disorder or condition, or of symptoms associated with a disorder or condition, including reducing the severity of a disorder or condition or symptoms associated therewith prior to affliction with said disorder or condition.

22
24

-7-

Thus, "treatment", as used herein, can refer to administration of a compound of the invention to a subject that is not at the time of administration afflicted with the disorder or condition. "Treating" thus also encompasses preventing the recurrence of a disorder or condition or of symptoms associated therewith.

5 "Mammal", as used herein, and unless otherwise indicated, means any mammal. The term "mammal" includes, for example and without limitation, dogs, cats, and humans.

References herein to disorders and conditions "mediated by an opioid receptor or receptors" indicates disorders or conditions that are caused at least in part by binding of the endogenous ligands to an opioid receptor, for example endogenous ligand binding to a mu, kappa, and/or delta opioid receptor. Examples of disorders and conditions that are mediated by an opioid receptor or receptors include, but are not limited to, irritable bowel syndrome, eating disorders, sexual dysfunction, depression, smoking and drug addictions, as well as the other specific disorders and conditions recited above.

15 The stereochemistry of compounds of formula I synthesized according to the methods described above can be determined using standard spectroscopic methods. Isolation of the *exo* diastereomer of a compound of formula I from an *exo/endo* mixture can be accomplished using standard separation methods known to those of ordinary skill in the art, for example crystallization or chromatographic methods.

Pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula I can be prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of the corresponding free base or acid with one chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid or base. Conventional concentration or crystallization techniques can be employed to isolate the salts. Illustrative of suitable acids are acetic, lactic, succinic, maleic, tartaric, citric, gluconic, ascorbic, benzoic, cinnamic, fumaric, sulfuric, phosphoric, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfamic, sulfonic acids such as methanesulfonic, benzene sulfonic, p-toluenesulfonic, and related acids. Illustrative bases are sodium, potassium, and calcium.

A compound of this invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The pharmaceutical compositions formed by combining a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate may be employed along with various disintegrants such as starch, methylcellulose, alginate acid and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone,

25-43

-8-

sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols.

5 When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the essential active ingredient therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and combinations thereof.

For parenteral administration, solutions containing a compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol, or in sterile aqueous solution may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media

10 employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be administered orally, transdermally (e.g., through the use of a patch), parenterally (e.g. intravenously), rectally, topically, or by inhalation. In general, the daily dosage for treating a disorder or condition as described herein using a compound of formula I will be about from

20 about 0.01 to about 100 mg per kg, preferably from about 0.1 to about 10 mg per kg, of the body weight of the animal to be treated. As an example, a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered for treatment to an adult human of average weight (about 70kg) in a dose ranging from about 0.5 mg up to about 10 g per day, preferably from about 10 mg to about 1 g per day, in single or divided (i.e., multiple)

25 portions. Variations based on the aforementioned dosage ranges may be made by a physician of ordinary skill taking into account known considerations such as the weight, age, and condition of the animal being treated, the severity of the affliction, and the particular route of administration chosen.

Affinity of a compound for the delta opioid receptor can be assessed using binding of the delta opioid receptor ligand [3 H]-naltrindole to NG108-15 neuroblastoma-glioma cells according to modification of the protocol described in Law et al. (Law, P.Y., Koshier, J.E. and Loh, H.H., "Comparison of Opiate Inhibition of Adenylate Cyclase Activity in Neuroblastoma N18TG2 and Neuroblastoma X Glioma NG108-15 Hybrid Cell Lines", Molecular Pharmacology, 21: 483-491 (1982)). Law et al. is incorporated herein in its entirety by

30 reference. Affinity of a compound for the kappa opioid receptor can be assessed using binding of [3 H]-bremazocine to kappa receptors as described in Robson, L. E., et al., "Opioid Binding Sites of the Kappa-type in Guinea-pig Cerebellum", Neuroscience (Oxford), 12(2):

35

621-627 (1984). Robson et al. is incorporated herein in its entirety by reference. For assessment of a compound for mu opioid receptor activity, the mu receptor ligand [³H]-DAMGO (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, Mass.; specific activity 55Ci/mmol, 1.5nM) is used with rat forebrain tissue. Briefly, the binding is initiated with the addition of a crude
 5 membrane preparation of rat forebrain tissue to 96-well polypropylene plates containing the radioligand [³H]-DAMGO and test compound, and are incubated for about 90 minutes at about 25 °C. The assay is terminated by rapid filtration with 50mM Tris HCl pH 7.4 onto Wallac Filtermat B and counted on a Betaplate reader (Wallac).

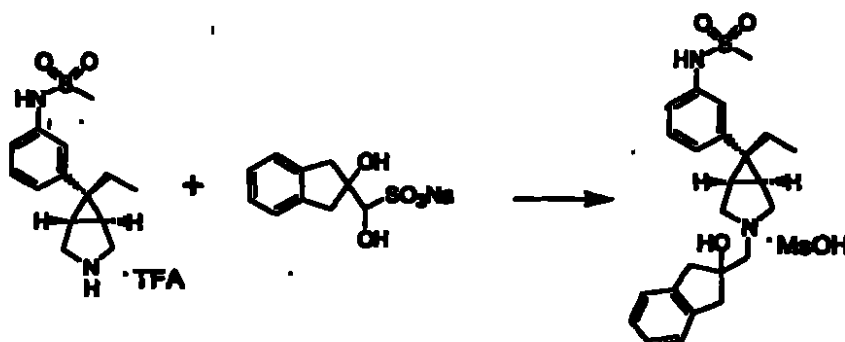
The data generated can be analyzed using IC₅₀ analysis software in Graphpad Prism.
 10 KI values can be calculated using Graphpad Prism according to the following formula:

$$KI = IC_{50} / 1 + [^3H \text{ ligand}] / K_D$$

where IC₅₀ is the concentration at which 50% of the ³H ligand is displaced by the test compound and K_D is the dissociation constant for the ³H ligand at the receptor site.

15

Example 1



Reductive amination, General Method A: Exo-N-(3-[6-ethyl-3-(2-hydroxyindan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide.

Exo-N-(3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide (5.00 g,
 20 12.7 mmol) and hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt (7.43 g, 50% by weight with NaHSO₃, 14.0 mmol) were combined in 50 mL N-methylpyrrolidone. Cyclohexane (25 mL) was added, and the slurry heated in a 110 °C oil bath. The mixture was distilled through a short path condenser to remove the water-cyclohexane azeotrope, collecting ca. 20 mL. The resulting solution was maintained at 105 °C for 20 min, then cooled
 25 to room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (4.03 g, 19.0 mmol) was then added in a single portion. After 20 min, LC/MS analysis indicated complete conversion to the desired product. The reaction was quenched by careful addition of 10 mL water, diluted with 10% aq Na₂CO₃ and brine, then extracted with two 50 mL portions of EtOAc. The organic extracts were combined and concentrated to provide 5.3 g of product (free base) as a brown oil.
 30 Addition of methanesulfonic acid in 2:1 EtOAc-EtOH provided the mesylate salt in 54% overall yield (3.58 g).

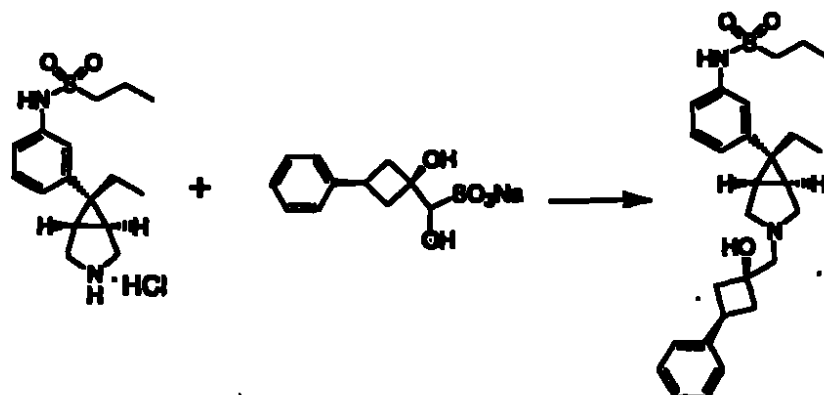
Example 2

Reductive amination, General Method B: *Exo-N*-{3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-yl)methyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl}-methanesulfonamide.

Exo-N-{3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl}-methanesulfonamide (12.0 g, 30.4 mmol) and (2-hydroxyindan-2-yl)-carboxaldehyde (10.8 g, 66.7 mmol, as a solution in 150 mL 2-Me-THF)** were combined. The solution was heated to distill off water as its azeotrope with 2-Me-THF, collecting ca. 100 mL of distillate. The solution was cooled to room temperature, then treated portionwise with 12.9 g Na(OAc)₃BH (12.9 g, 61 mmol) and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of 100 mL 20% Na₂CO₃ (aq), and the phases separated. The aqueous phase was washed with water, then concentrated to an oil. Ethyl acetate (65 mL) and ethanol (32 mL) were added, and methanesulfonic acid (2.0 mL, 31 mmol) was added dropwise over 5 min. The resulting solids were stirred overnight, then cooled to 0 °C for 30 min. Filtration, rinsing with cold ethyl acetate, provided 11.3 g pale yellow solids (71% yield).

**Bisulfite adduct break: The bisulfite adduct (hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt) is partitioned between 8 volumes (mL/g) water and 10 volumes 2-Me-THF. Three volumes of 1 N NaOH are then slowly added, to provide an aqueous pH of 9-10. The phases are separated, and the organic phase washed with two 5 volume portions of 20% Na₂CO₃ (aq). The 2-Me-THF solution is used directly in the above process (an aliquot is concentrated to provide the concentration of aldehyde).

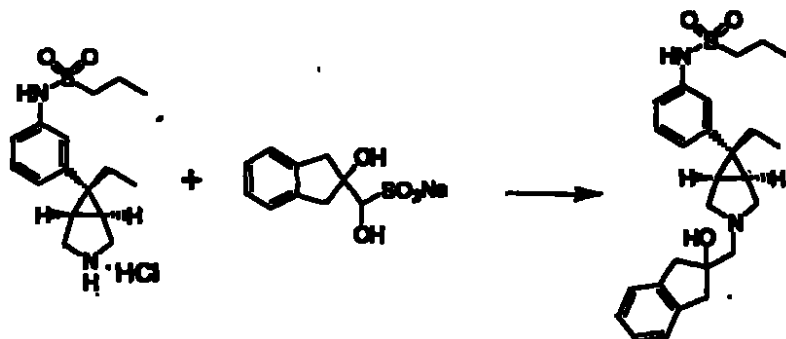
Example 3



Exo-N-{3-[6-ethyl-3-(*cis*-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutyl)methyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl}-propanesulfonamide:

Following general Method B, *Exo-N*-{3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl}-propanesulfonamide hydrochloride I (50 mg, 0.16 mmol) and hydroxy-(*cis*-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutyl)-methanesulfonic acid, sodium salt (100 mg, 0.32 mmol) were coupled to provide the title compound.

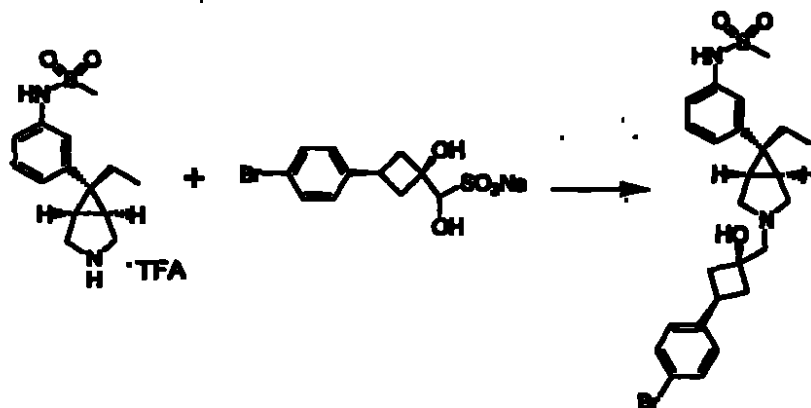
Example 4



Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-yl)methyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-propanesulfonamide:

- 5 Following General Method B, Exo-N-[3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-propanesulfonamide hydrochloride (215 mg, 0.32 mmol) and hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt (215 mg, 0.80 mmol) were coupled to provide the title compound.

Example 5



10

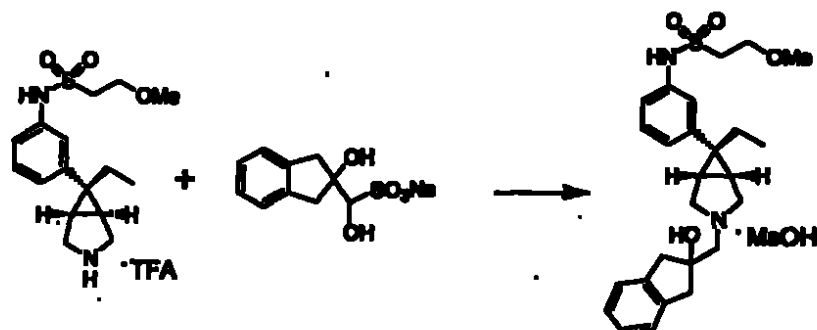
Exo-[3-[6-ethyl-3-(cis-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutyl)methyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide:

- 15 Following General Method B, Exo-[3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide trifluoroacetate (100 mg, 0.25 mmol) and hydroxy-[cis-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt (183 mg, 0.51 mmol) were coupled to provide the title compound.

297

-12-

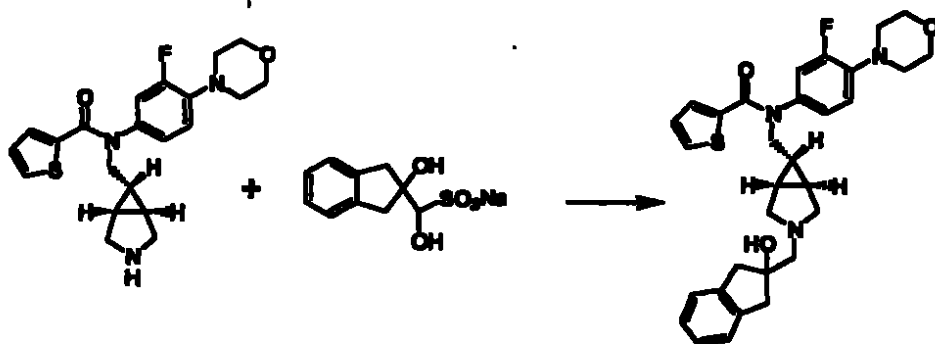
Example 6



Exo-N-(3-[6-ethyl-3-(2-hydroxyindan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-(2-methoxyethanesulfonamide:

- 6 Following General Method B, Exo-N-(3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-(2-methoxyethanesulfonamide) trifluoroacetate (5.4 g, 12 mmol) and hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt (8.2 g, 31 mmol) were coupled to provide the title compound.

Example 7

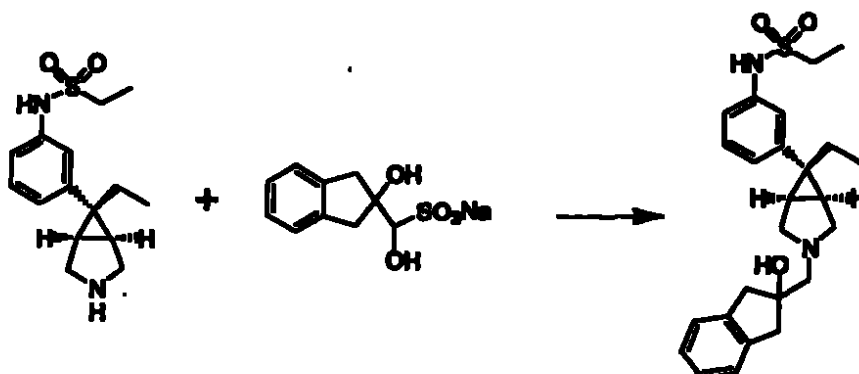


10

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[Exo-3-(2-hydroxyindan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide:

- 15 Following General Method B, Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[Exo-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide (100 mg, 0.25 mmol) and hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt (166 mg, 0.62 mmol) were coupled to provide the title compound.

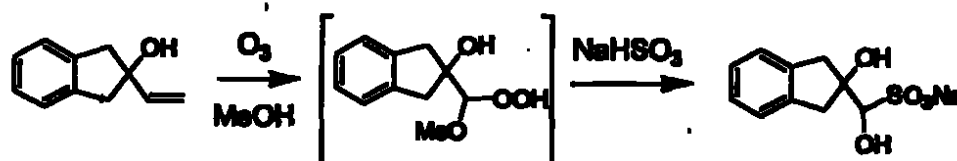
Example 8



Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-ethanesulfonamide:

- 5 Following General Method B, Exo-N-[3-[6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-ethanesulfonamide (400 mg, 1.36 mmol) and hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt (907 mg, 3.40 mmol) were coupled to provide the title compound.

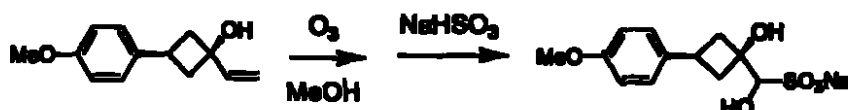
Example 9



- 10 **Blauflite Adduct Formation, General Method C: Sodium hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonate**

(The following representative procedure is taken from Regan et al., *Org. Process Res. Dev.* 2003, 7, 155-160). 2-Vinyl-Indan-2-ol (15.0 g, 93.8 mmol) was dissolved in 150 mL MeOH, cooled to -78°C , and treated with a stream of ozone generated from O_2 . The dark solution became lighter in color after ca. 15 min, and HPLC analysis indicated consumption of starting material. Oxygen was bubbled through the solution for 5 min, then a stream of nitrogen was bubbled through for 30 min. A slurry of NaHSO_3 (19.5 g, 187 mmol) in 15 mL water was then added, and the mixture was allowed to gradually warm to room temperature. After 30 min, a starch-KI strip tested negative for peroxides. The slurry was then heated to 80°C for 30 min to complete formation of the blaufite adduct. After cooling to room temperature and stirring for 2 h, the resulting solids were collected and rinsed with methanol (2 x 30 mL), to provide the desired product as a white powder (16.2 g, 61% yield from 2-indanone). Combustion analysis of this material indicated 58% purity (Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{SO}_3\text{Na}$: C, 45.1; H, 4.2. Found: C, 25.2; H, 2.6). Recrystallization from 10 volumes of water provided analytically pure material in 47% recovery (8.01 g recrystallized from 80 mL water, isolated 3.75 g analytically pure 2):

Example 10



Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt:

- 6 Following General Procedure C, *cis*-3-(4-methoxyphenyl)-1-vinylcyclobutanol was converted into the title compound.

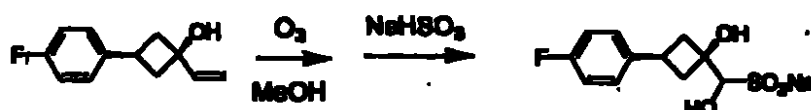
Example 11



10 Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt:

- Following General Procedure C, *cis*-3-phenyl-1-vinylcyclobutanol was converted into the title compound.

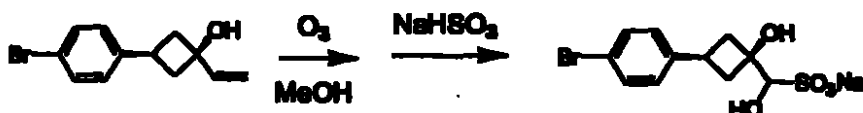
Example 12



15 Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt:

- Following General Procedure C, *cis*-3-(4-fluoro-phenyl)-1-vinylcyclobutanol was converted into the title compound.

Example 13

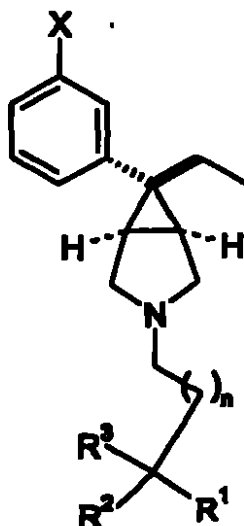


20 Hydroxy-[*cis*-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt:

- Following General Procedure C, *cis*-3-(4-bromo-phenyl)-1-vinylcyclobutanol was converted into the title compound.

Claims:

1. A process for preparing a compound of formula



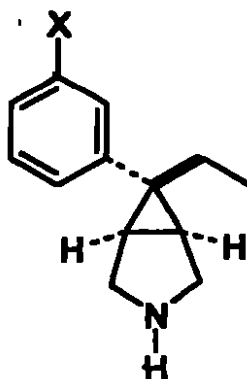
- wherein X is halogen, -OH, -CN, -C₁ to C₄ alkyl substituted with one to three halogen atom, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl) (C₁-C₄ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₄ alkyl) (C₁-C₄ alkyl), -NHS(=O)₂H, or -NHS(=O)₂R⁴;

- R¹ and R² are, with the carbon to which they are attached, connected to form a C₃-C₇ cycloalkyl or a 4-7 membered heterocycloalkyl comprising from one to three hetero moieties selected from O, S, -C(=O), and N; and wherein said cycloalkyl or heterocycloalkyl optionally contains one or two double bonds; and wherein said cycloalkyl or heterocycloalkyl is optionally fused or attached to a C₆-C₁₄ aryl or 5-14 membered heteroaryl group;

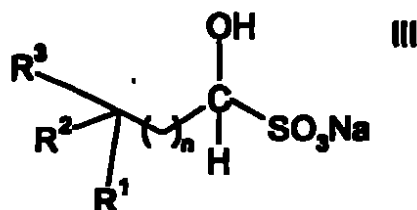
R³ is C₁-C₄ alkyl which may optionally contain one or two unsaturated bonds, -OH, -CN, -NO₂, -OC₁-C₄ alkyl, -NH₂ amide or alkyl substituted amide; and n is one or zero;

- R⁴ is selected from C₁-C₄ alkyl, -(C₁-C₄ alkylene)-O-(C₁-C₄ alkyl), 4-(1-methylimidazole), -(C₁-C₄ alkylene)-NH₂, -(C₁-C₄ alkylene)-NH(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkylene)-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl);

comprising reacting a compound of formula



with a compound of formula



In the presence of a reducing agent and an organic solvent.

2. A process according to claim 1 wherein R¹ and R² are, with the carbon to which they are attached, connected to form a C₆ cycloalkyl group.
3. A process according to claim 1 wherein said reducing agent is sodium triacetoxyborohydride.
4. A process according to claim 1 wherein said organic solvent is a mixture comprising NMP and cyclohexane.
5. A process according to claim 1 wherein said compound of formula III is the addition product of aqueous sodium bisulfite and an organic aldehyde of formula IV.
6. A process according to claim 5, wherein the aldehyde-bisulfite adduct (III) exists in solution equilibrium with sodium bisulfite and the corresponding aldehyde.
7. A process according to claim 5, wherein the aldehyde-bisulfite adduct (III) in the presence of a base is substantially dissociated into sodium bisulfite and the corresponding aldehyde (IV).
8. A process according to claim 1, wherein the compound of formula III is selected from the group consisting of
- Hydroxy-(2-hydroxyindan-2-yl)-methanesulfonic acid, sodium salt;
- Hydroxy-[cis-1-hydroxy-3-(4-methoxy-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt;
- Hydroxy-[cis-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt;
- Hydroxy-[cis-1-hydroxy-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt; and
- Hydroxy-[cis-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutyl]-methanesulfonic acid, sodium salt.
9. A process according to claim 1, wherein the compound of formula 1 is selected from the group consisting of
- Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide;
- Exo-[3-[6-ethyl-3-(cis-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-propanesulfonamide;

Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-propanesulfonamide;

Exo-[3-[6-ethyl-3-(cis-1-hydroxy-3-(4-bromo-phenyl)-cyclobutylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide;

5 *Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-(2-methoxyethane)sulfonamide;*

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[Exo-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;and

10 *Exo-N-[3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-ethanesulfonamide;*

and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs.

10. A process according to claim 7 wherein the organic solvent is 2-methyl-tetrahydrofuran and sufficient aqueous sodium hydroxide is present to elevate the pH of the reaction mixture to a pH greater than 9.0.

15 11. A process according to claim 1 wherein n is zero and R^3 is hydroxyl

12. A process according to claim 1 wherein said compound of formula I is used in the treatment of irritable bowel syndrome, drug addiction, alcohol addiction, depression, and eating disorders

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/IB2004/003261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/52

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Claim of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/087898 A1 (MCHARDY STANTON F ET AL) 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application column 12	1-12
Y	US 6 313 312 B1 (BANKS BERNARD JOSEPH ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) cited in the application the whole document	1-12
	-/-	

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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

10 February 2005

Date of mailing of the international search report

28/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3540, Tx. 31 081 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3516

Authorized officer

Gregoire, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PWP/IB2004/003261

36

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. A. RAGAN, D. J. AM ENDE, S. J. BRENEK, S. A. EISENBEIS, R. A. SINGER, D. L. TICKNER, J. J. TEIXEIRA, B.C. VANDERPLAS, N. WESTON: "Safe execution of a large-scale Ozonolysis: Preparation of the bisulfite Adduct of 2-Hydroxyindan-2-carboxaldehyde and its utility in a reductive amination" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 7, 18 January 2003 (2003-01-18), pages 155-160, XP002316468 cited in the application the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/003261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003087898 A1	08-05-2003	BR 0213464 A	09-11-2004
		CA 2463264 A1	01-05-2003
		EP 1440059 A1	28-07-2004
		HR 20040288 A2	31-12-2004
		WO 03035622 A1	01-05-2003
US 6313312 B1	06-11-2001	AU 1069800 A	31-07-2000
		BR 9916584 A	16-10-2001
		CN 1331679 T	16-01-2002
		CZ 20012299 A3	12-12-2001
		EP 1140828 A1	10-10-2001
		WO 0039089 A1	06-07-2000
		NO 20013148 A	23-08-2001
		US 2002072616 A1	13-06-2002
		US 2003013875 A1	16-01-2003
		AU 761574 B2	05-06-2003
		BG 105711 A	28-02-2002
		CA 2356300 A1	06-07-2000
		EA 4672 B1	24-06-2004
		HR 20010477 A1	31-08-2002
		HU 0104816 A2	29-04-2002
		ID 28981 A	19-07-2001
		JP 3553886 B2	11-08-2004
		JP 2002533440 T	08-10-2002
		MA 25035 A1	01-07-2000
		NZ 511234 A	26-09-2003
		PL 348453 A1	20-05-2002
		SK 8772001 A3	05-03-2002
		ZA 200103232 A	20-06-2002

26
32X

37
30

PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 3-AZABICICLO [3.1.0] HEXANO

Campo de la Invención

Esta presente invención se refiere a un nuevo y mejorado procedimiento
5 de aminación reductora para la preparación de derivados de 3-
azabicyclo[3.1.0]hexano y composiciones farmacéuticas que comprenden tales
derivados. La invención se refiere en concreto al uso de tales derivados para
tratar determinados trastornos y afecciones, incluidas, por ejemplo, el síndrome
del intestino irritado, la drogadicción o la drogodependencia, la adicción o la
10 dependencia del alcohol, la depresión y los trastornos de la alimentación.

Antecedentes de la Invención

Los compuestos que se unen a los receptores opioides (por ejemplo
receptores opioides μ , κ y δ) tienen probabilidades de ser útiles en el
15 tratamiento de enfermedades moduladas por receptores opioides, por ejemplo
el síndrome del intestino irritado; el estreñimiento; las náuseas; los vómitos; y
las dermatitis pruríticas, tales como la dermatitis alérgica y la atopía en
animales y humanos. Los compuestos que se unen a los receptores opioides
se han indicado también en el tratamiento de los trastornos de la alimentación,
20 la sobredosis por opioides, la depresión, el tabaquismo y la adicción y la
dependencia del alcohol, la disfunción sexual, el choque, el accidente
cerebrovascular, la lesión medular y el traumatismo craneoencefálico.

Es beneficioso además obtener fármacos que se unan a los receptores
opioideos que no sean sustratos de la enzima CYP2D6. La presencia de la
25 enzima CYP2D6 entre la población humana es variable, y por lo tanto sean

más fácil desarrollar esquemas de dosificación para un fármaco que son aplicables de forma más general a una población humana si el fármaco no se metaboliza por la CYP2D6.

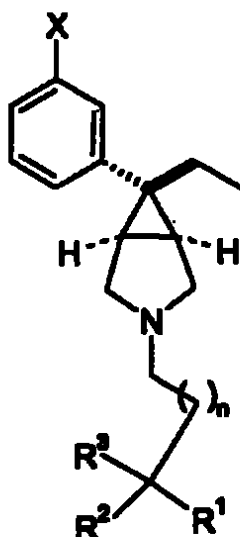
Determinados compuestos basados en 4-arlipiperidina se describen
5 como antagonistas opioides en las solicitudes de Patente Europea EP 287339, EP 506468 y EP 506478. Además, la Solicitud de Patente Internacional WO 95/15327 describe derivados del azabícicloalcano útiles como agentes neurolépticos. En el documento WO 00/39089 se describen también derivados del 3-azabíciclo[3.1.0]hexano útiles como antagonistas del receptor opioide.

10 La síntesis, composición y procedimientos de uso de determinados derivados del 3-azabíciclo[3.1.0]hexano se describen en la Patente de los Estados Unidos 6.313.312 y en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2003/0087898. La presente invención proporciona una ruta alternativa a estos compuestos con un rendimiento mejorado.

15 Las patentes y solicitudes de patente antes mencionadas se incorporan íntegramente en la presente memoria como referencia.

Resumen de la invención

De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para la
20 preparación de derivados de 3-azabíciclo[3.1.0.]hexano que tienen la fórmula:



5

en el que X es halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C}_1$ a C_4 sustituido con uno a tres
 10 átomos de halógenos, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{H}$, o $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^4$;

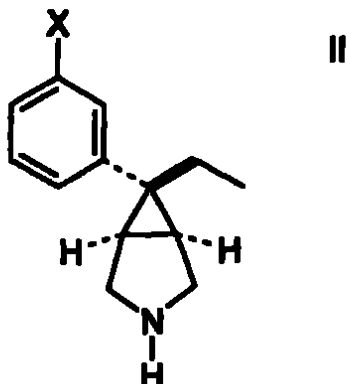
R^1 y R^2 están unidos, con el carbono al que se unen, para formar un
 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de
 15 uno a tres restos hetero seleccionados de O, S, $-\text{C}(=\text{O})$ y N; y en el que dicho
 cicloalquilo o heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o dos dobles
 enlaces; y en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo está condensado o
 unido opcionalmente a un arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ o a un grupo heteroarilo de 5-14
 miembros;

20 R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que puede contener opcionalmente uno o dos
 enlaces insaturados, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{alquilo C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH}_2$ amida o amida
 sustituida con alquilo y n es uno o cero;

R^4 se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-(\text{alquilen C}_1\text{-C}_4)-\text{O}-(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$,
 4-(1-metilimidazol), $-(\text{alquilen C}_1\text{-C}_4)-\text{NH}_2$, $-(\text{alquilen C}_1\text{-C}_4)-\text{NH}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$,
 25 C_4 , $-(\text{alquilen C}_1\text{-C}_4)-\text{N}(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$; que comprende la

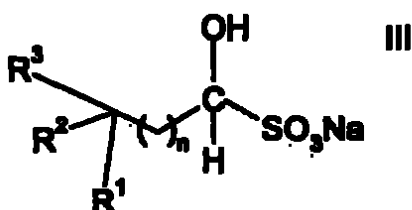
45
A

reacción de un compuesto de fórmula



5

con un compuesto de fórmula



10

en presencia de un agente reductor y un disolvente orgánico; en el que R^1 , R^2 , R^3 y n son como se definió antes.

En una realización preferida de la presente invención R^1 y R^2 están
15 unidos, con el carbono al que se ligan, para formar un grupo cicloalquilo C_5 . En
otra realización preferida n es cero y R^3 es $-OH$.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula III
es el producto de adición (aducto) de bisulfito sódico acuoso y un aldehído
orgánico de fórmula IV en la que el aducto existe en un equilibrio de disolución
20 con el bisulfito sódico y el aldehído.

En otra realización de la presente invención, el aducto aldehído-bisulfito
en presencia de una base se disocia sustancialmente en bisulfito sódico y el
correspondiente aldehído IV.

4/2

En otra realización el disolvente es el 2-metil-tetrahidrofurano y la base es una disolución acuosa de hidróxido sódico en cantidad suficiente para elevar el pH de la mezcla de reacción a un pH de al menos 9,0.

En otra realización más de la presente invención el agente reductor es el
5 triacetoxiborohidruro sódico.

En otra realización el disolvente orgánico es una mezcla de N-metilpirrolidona (NMP) y un hidrocarburo C₅-C₁₀, preferiblemente ciclohexano.

En otra realización el compuesto de fórmula III se selecciona del grupo constituido por:

- 10 ácido hidroxi-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico, sal sódica;
ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico, sal sódica;
ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutil]-metanosulfónico, sal sódica;
ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico,
15 sal sódica; y
ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico, sal sódica.

En otra realización el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo constituido por:

- 20 *Exo*-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;
Exo-{3-[6-etil-3-(*cis*-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-propanosulfonamida;
Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-
25 fenil}-propanosulfonamida;

Exo-{3-[6-etil-3-(*cis*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;

Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-(2-metoxietano)sulfonamida;

5 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[*Exo*-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico; y

Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-etanosulfonamida

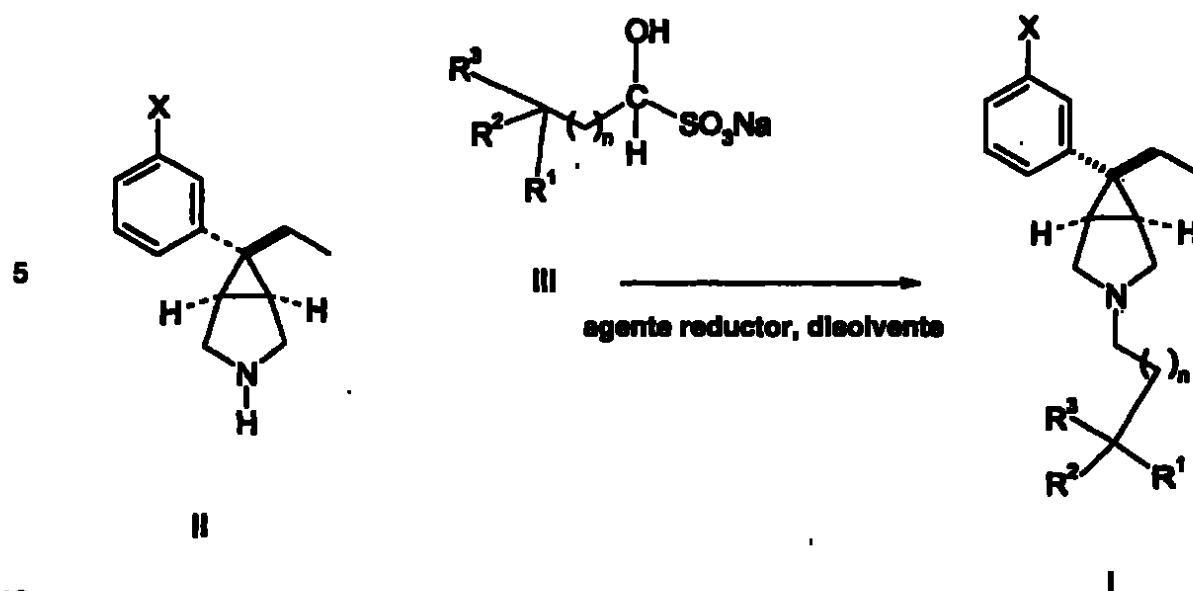
y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización, los compuestos de fórmula I se usan en el tratamiento del síndrome del intestino irritado, la drogadicción, el alcoholismo, la depresión y los trastornos de la alimentación.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de derivados seleccionados de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (fórmula I) mediante la aminación reductora de los aductos aldehído-bisulfito de fórmula III con la correspondiente amina heterocíclica de fórmula II. La síntesis de compuestos de fórmula II se describe en la patente de los Estados Unidos nº
20 6.313.312.

De acuerdo con la presente invención, los anteriores compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante la aminación reductora ilustrada a continuación:



en la que X, n y R¹ a R³ son como se definió antes.

Como se ilustró anteriormente, el tratamiento de un compuesto amina de fórmula II con el aducto bisulfito sódico de un aldehído de fórmula III sustituido de forma adecuada y un agente reductor en un disolvente orgánico produce el correspondiente compuesto de fórmula I.

15

Las aminaciones reductoras se describen generalmente en "Advanced Organic Chemistry", 3^a Ed., J. March, págs. 798-800, John Wiley & Sons, 1985, Nueva York.

La presente invención proporciona una ruta alternativa a los compuestos de fórmula I de pureza y rendimiento elevados. Los intentos anteriores para preparar los compuestos de fórmula I como se describe en la Solicitud de los Estados Unidos nº 2003/0087898, utilizaron el aldehído (IV) libre en la reacción de aminación reductora descrita antes.

20

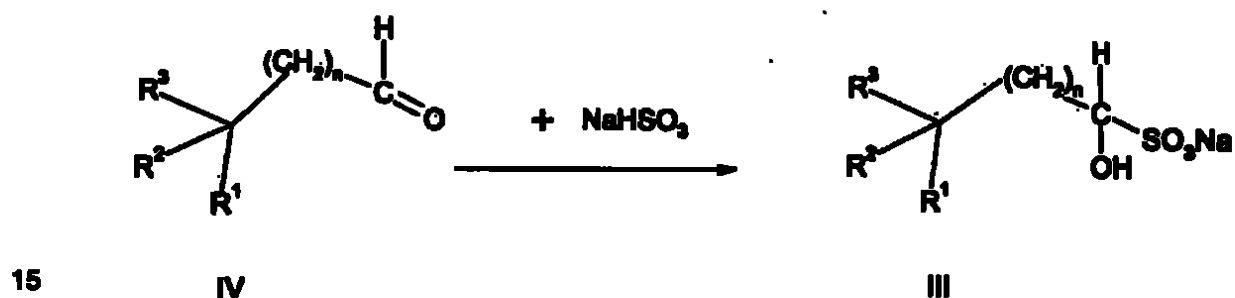
En la presente invención, se espera que los aductos aldehído-bisulfito III proporcionen un aumento en el rendimiento de producto al proporcionar el

25

aldehído en una forma más estable que es menos propensa a reacciones secundarias tales como, por ejemplo, la formación de dímeros. Para los propósitos de la presente invención el término aducto se refiere a un compuesto que es el producto de adición de un aldehído y bisulfito sódico.

5 En una realización preferida de la presente invención, el agente reductor es el triacetoxiborohidruro sódico, y el disolvente orgánico es el 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de N-metilpirrolidona y ciclohexano.

Los compuestos de fórmula III son productos de adición (aductos) procedentes de la reacción de bisulfito sódico acuoso y el correspondiente
10 aldehído (IV) como se ilustra a continuación:



Los aductos de fórmula III se aíslan antes del tratamiento con los compuestos de fórmula II.

En una realización, la amina II se puede tratar con el aducto (III) en forma de una mezcla en equilibrio de aldehído IV y bisulfito sódico.
20 Alternativamente, la amina II se trata con el aducto en presencia de una base dando lugar a la disociación sustancial del aducto en el aldehído y el bisulfito sódico.

Los presentes inventores han descubierto que el uso de aductos aldehído-bisulfito en la reacción de aminación reductora que conduce a los
25 compuestos de fórmula I proporciona un rendimiento significativamente mayor

comparado con el aldehído sin modificar. Por ejemplo, cuando el carbono α contiene un grupo hidroxilo (R^3 es $-\text{OH}$ y n es cero), el correspondiente aldehído es inestable y altamente reactivo, tendiendo a formar dímeros y oligómeros no deseados. La presente invención supera este problema al

5 proporcionar un derivado del aldehído en forma de aducto con el bisulfito, que exhibe una reactividad muy selectiva y es menos propenso a sufrir reacciones secundarias no deseadas.

Los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento en mamíferos, incluido un humano en necesidad del mismo, de un trastorno o una afección

10 seleccionados del síndrome del intestino irritado; el estreñimiento; las náuseas; los vómitos; las dermatosis pruríticas, incluyendo la dermatitis alérgica y dermatitis por contacto; soriasis; eccema; una picadura de un insecto; un trastorno de alimentación, incluyendo la anorexia, la bulimia y la obesidad; la depresión, el tabaquismo; la drogadicción, incluyendo el

15 alcoholismo, la adicción a las anfetaminas, la adicción a la cocaína y la adicción a un opiáceo, por ejemplo la morfina, el opio o la heroína; un sobredosis por opiáceos; una disfunción sexual, incluida la disfunción eréctil y la impotencia; el accidente cerebrovascular; el traumatismo craneoencefálico; la lesión cerebral traumática; la lesión medular; la enfermedad de Parkinson;

20 la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo asociado a la edad; y el trastorno por déficit de la atención e hiperactividad; cuya composición comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Los términos «tratamiento», «que trata» y similares, se refieren a la

46
47

inversión, el alivio o la inhibición del progreso del trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. Como se usa en la presente memoria, estos términos abarcan también, dependiendo del estado del paciente, la prevención del inicio de un trastorno
5 o una afección, o de los síntomas asociados con un trastorno o una afección, incluyendo la reducción de la gravedad de un trastorno o una afección o de los síntomas asociados con estos, antes del padecimiento de dicho trastorno o afección.

Por lo tanto, «tratamiento», como se usa en la presente memoria, se
10 puede referir a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto que en el momento de la administración no está aquejado con el trastorno o afección. Por consiguiente, «que trata» también abarca la prevención de la recurrencia de un trastorno o una afección o de los síntomas asociados con éstos.

15 «Mamífero», como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a cualquier mamífero. El término «mamífero» incluye, por ejemplo y sin limitación, perros, gatos y humanos.

Las referencias en la presente memoria a los trastornos y las afecciones «mediadas por un receptor o receptores opioides» indican trastornos o
20 afecciones que están causadas al menos en parte por la unión de ligandos endógenos a un receptor opioide, por ejemplo la unión de un ligando endógeno a un receptor opioide μ , κ y/o δ . Los ejemplos de trastornos y afecciones que están mediadas por un receptor o receptores opioides incluye, pero no se limitan al síndrome del intestino irritado, los trastornos de la
25 alimentación, la disfunción sexual, la depresión, el tabaquismo y las

4.7
A

drogadicciones, así como el resto de trastornos y afecciones específicos enumerados anteriormente.

La estereoquímica de los compuestos de fórmula I sintetizados según los procedimientos descritos anteriormente se puede determinar utilizando
5 procedimientos espectroscópicos estándar. El aislamiento del diastereómero *exo* de un compuesto de fórmula I a partir de una mezcla *exo/endo* se puede llevar a cabo utilizando procedimientos de separación estándar conocidos por aquellos expertos habituales en la técnica, por ejemplo la cristalización o procedimientos cromatográficos.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I se pueden preparar de forma habitual mediante el tratamiento de una disolución o una suspensión del correspondiente ácido o base libre con un equivalente químico de un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Se pueden emplear técnicas convencionales de concentración o cristalización para
15 aislar las sales. Los ejemplos de ácidos adecuados son acético, láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, benzoico, cinnámico, fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, ácidos sulfónicos tal como el metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico y ácidos relacionados. Las bases ilustrativas son de sodio,
20 potasio y calcio.

Un compuesto de esta invención se puede administrar solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o en dosis múltiples. Los vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos
25 disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas por

48
DA

combinación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se pueden entonces administrar fácilmente en una variedad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden
5 contener, si se desea, componentes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para propósitos de administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes tales como el citrato sódico, el carbonato cálcico y el fosfato cálcico junto con diversos disgregantes tales como el almidón, la metilcelulosa, el
10 ácido algínico y determinados silicatos complejos, junto con aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, para propósitos de formación de comprimidos son útiles frecuentemente los lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato sódico y el talco. Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear también
15 como cargas en cápsulas de gelatina duras y blandas rellenas. Los materiales preferidos para esto incluyen la lactosa o azúcar de la leche y los polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desea que las suspensiones acuosas o los elixires sean para administración oral, se puede combinar el principio activo esencial en estas con diversos edulcorantes o
20 aromatizantes, colorantes o pigmentos y, si se desea, emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y combinaciones de éstos.

Para la administración parenteral, se pueden emplear las disoluciones que contienen un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de éste en aceite de cacahuete o sésamo, propilenglicol acuoso o en

una disolución acuosa estéril. Tales soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y primero el diluyente líquido se debe hacer isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares son especialmente apropiadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Todos los medios acuosos estériles empleados están disponibles fácilmente mediante técnicas estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se puede administrar por vía oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), parenteral (por ejemplo intravenosa), rectal, tópica o por inhalación. En general, la dosificación diaria para el tratamiento de un trastorno o una afección como se describe en la presente memoria que utiliza un compuesto de fórmula I será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por kg, de peso corporal del animal a ser tratado. Como ejemplo, un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se puede administrar para el tratamiento de un humano adulto de peso medio (aproximadamente 70 kg) en una dosis que oscila de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 10 g al día, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g al día, en porciones únicas o divididas (es decir, múltiples). Las variaciones basadas en los intervalos de dosificación mencionados antes se pueden realizar por un médico de experiencia habitual que tenga en cuenta las consideraciones conocidas tales como el peso, la edad y el estado del animal a tratar, la gravedad de la enfermedad y la vía concreta de administración elegida.

La afinidad de un compuesto por el receptor opioide δ se puede evaluar utilizando la unión del ligando del receptor opioide δ , naltrindol marcado con ^3H , a células de neuroblastoma-glioma NG108-15 según la modificación del protocolo descrito en Law *et al.* (Law, P.Y., Koehler, J.E. y Loh, H.H.,
5 "Comparison of Opiate Inhibition of Adenylate Cyclase Activity in Neuroblastoma N18TG2 and Neuroblastoma X Glioma NG108-15 Hybrid Cell Lines", Molecular Pharmacology, 21: 483-491 (1982)). Law *et al.* se incorpora íntegramente en la presente memoria como referencia. La afinidad de un compuesto por el receptor opioide κ se puede evaluar utilizando la unión de
10 bremazocina marcada con ^3H a los receptores κ como se describe en Robson, L., E., *et al.*, "Opioid Binding Sites of the kappa-type in Guinea-pig Cerebellum", Neuroscience (Oxford), 12(2): 621-627 (1984). Robson *et al.* se incorpora íntegramente en la presente memoria como referencia. Para evaluar un compuesto para la actividad del receptor opioide μ , se usó el ligando del
15 receptor μ , DAMGO marcado con ^3H (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, Mass.; actividad específica 55 Ci/mmol, 1,5 nM) con tejido prosencefálico de rata. De manera concisa, la unión comenzó con la adición de una preparación sin elaborar de membrana de tejido prosencefálico de rata a placas de 96 pocillos de polipropileno que contenían el ligando DAMGO marcado
20 radiactivamente con ^3H y el compuesto de ensayo, y se incubaron durante aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 25 °C. El ensayo finalizó con la filtración rápida con Tris HCl 50mM a pH 7,4 sobre un filtro Wallac Filtermat B y se contó en un lector Betaplate (Wallac).

Los datos generados se pueden analizar utilizando el programa de
25 análisis de CI_{50} en Graphpad Prism. Los valores de K_i se pueden calcular

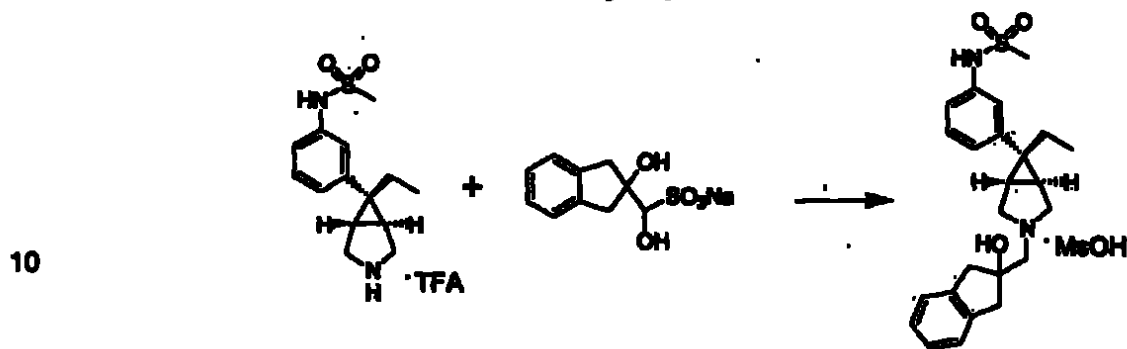
5/2

utilizando Graphpad Prism de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$KI = Cl_{50} / 1 + [\text{ligando marcado con } ^3H] / K_D$$

en la que Cl_{50} es la concentración a la que el 50% del ligando marcado con 3H es desplazado por el compuesto de ensayo y K_D es la constante de disociación para el ligando marcado con 3H en el sitio del receptor.

Ejemplo 1



Aminación reductora, Procedimiento general A: *Exo-N*-(3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-il)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metanosulfonamida.

15 Se combinaron *Exo-N*-(3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metanosulfonamida (5,00 g, 12,7 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxi-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico (7,43 g, 50% en peso con $NaHSO_3$, 14,0 mmol) en 50 ml de *N*-metilpirrolidona. Se añadió ciclohexano (25 ml), y la suspensión se calentó en un baño de aceite a 110 °C. La mezcla se destiló a

20 través de un condensador de trayecto corto para eliminar el azeótropo agua-ciclohexano, recogiendo aproximadamente 20 ml. La disolución resultante se mantuvo a 105 °C durante 20 minutos, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,03 g, 19,0 mmol) en una única porción. Tras 20 minutos, el análisis por CL/EM mostró la

25 conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó mediante la

adición cuidadosa de 10 ml de agua, se diluyó con Na_2CO_3 acuoso al 10% y salmuera, y se extrajo después con dos partes de 50 ml de EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron para proporcionar 5,3 g de producto (base libre) en forma de aceite de color marrón. La adición de
5 ácido metanosulfónico en EtOAc-EtOH 2:1 proporcionó la sal mesilato en un 54% de rendimiento global (3,58 g).

Ejemplo 2

Aminación reductora, Procedimiento general B: *Exo-N*-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-
10 metanosulfonamida.

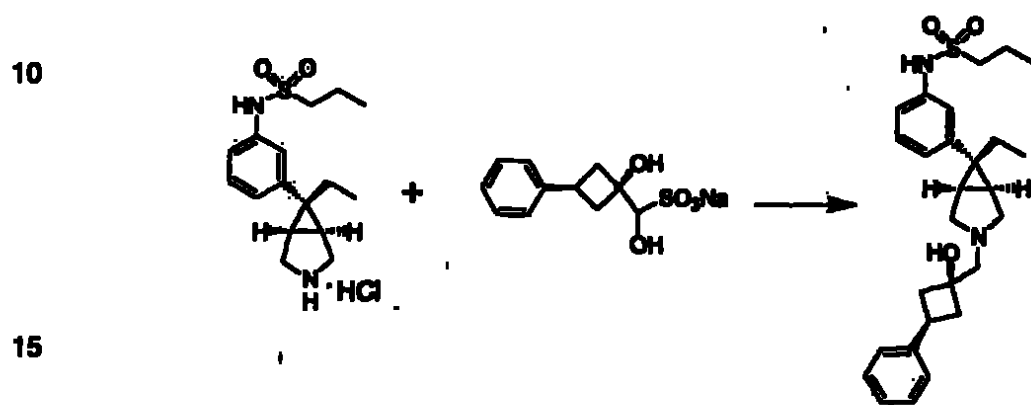
Se combinaron *Exo-N*-{3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida (12,0 g, 30,4 mmol) y (2-hidroxiindan-2-il)-carboxaldehído (10,8 g, 66,7 mmol, en forma de disolución en 150 ml de 2-Me-THF)**. La disolución se calentó para retirar por destilación el agua como su azeótropo
15 con 2-Me-THF, recogiendo aproximadamente 100 ml de destilado. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, luego se trató en porciones con 12,9 g de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (12,9 g, 61 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de Na_2CO_3 (ac) al 20%, y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con agua y luego se concentró
20 hasta un aceite. Se añadió acetato de etilo (65 ml) y etanol (32 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (2,0 ml, 31 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Los sólidos resultantes se agitaron durante la noche, luego se enfriaron hasta 0 °C durante 30 minutos. La filtración y el lavado con acetato de etilo frío, proporcionaron 11,3 g de sólidos de color amarillo claro (71% de rendimiento).

25 **Nota: Aducto con bisulfito: El aducto con bisulfito (sal sódica del ácido

53
A

hidroxi-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico) se repartió entre 8 volúmenes (ml/g) de agua y 10 volúmenes de 2-Me-THF. Después se añadieron lentamente tres volúmenes de NaOH 1 N, para proporcionar un pH acuoso de 9-10. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con dos partes de 5 volúmenes de Na₂CO₃ (ac) al 20%. La disolución de 2-Me-THF se empleó directamente en el procedimiento anterior (se concentra una alícuota para proporcionar la concentración del aldehído).

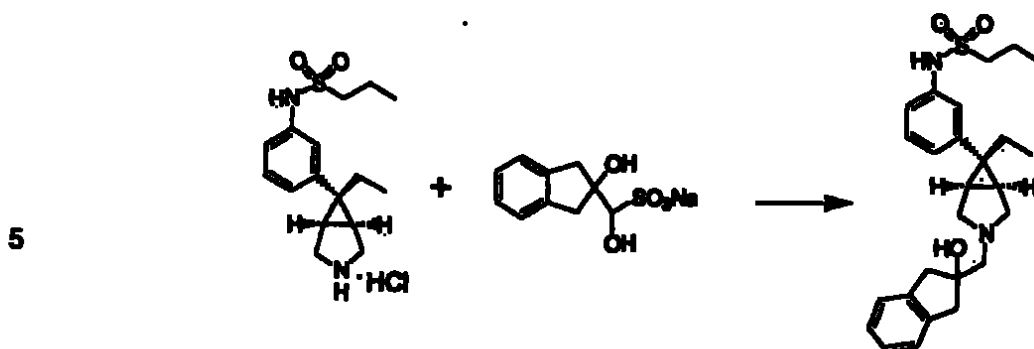
Ejemplo 3



***Exo*-{3-[6-etil-3-(*cis*-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-propanosulfonamida:**

20 Siguiendo el procedimiento general B, se acoplaron el clorhidrato de *exo*-{3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-propanosulfonamida I (50 mg, 0,16 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutil]-metanosulfónico (100 mg, 0,32 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

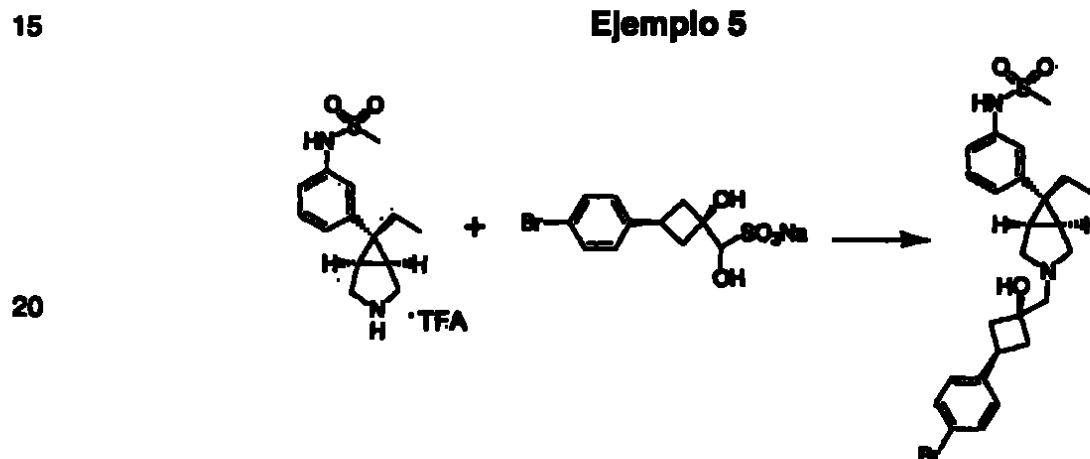
Ejemplo 4



Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-Indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-propanosulfonamida:

10 Siguiendo el procedimiento general B, se acoplaron el clorhidrato de *exo*-N-{3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-propanosulfonamida (215 mg, 0,32 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxi-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico (215 mg, 0,80 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 5



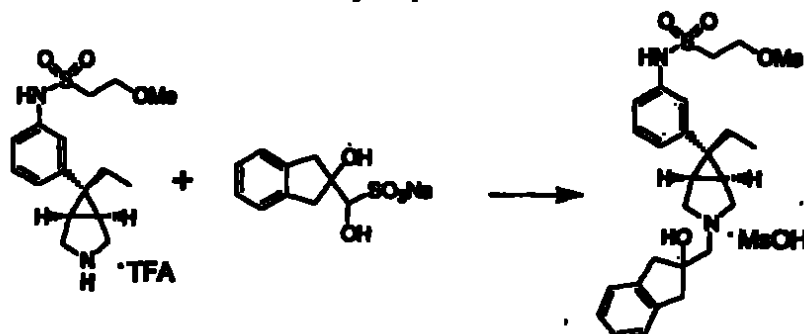
Exo-{3-[6-etil-3-(*c/s*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida:

25 Siguiendo el procedimiento general B, se acoplaron el trifluoroacetato de *exo*-{3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida (100 mg,

0,25 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxil-[*c/s*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico (183 mg, 0,51 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 6

5



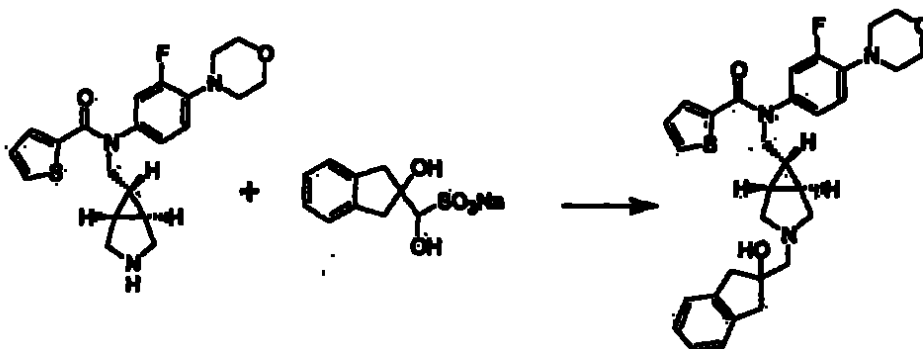
10

***Exo*-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-(2-metoxietano)sulfonamida:**

Seguendo el procedimiento general B, se acoplaron el trifluoroacetato de *exo*-N-{3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-(2-metoxietano)sulfonamida (5,4 g, 12 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxil-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico (8,2 g, 31 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 7



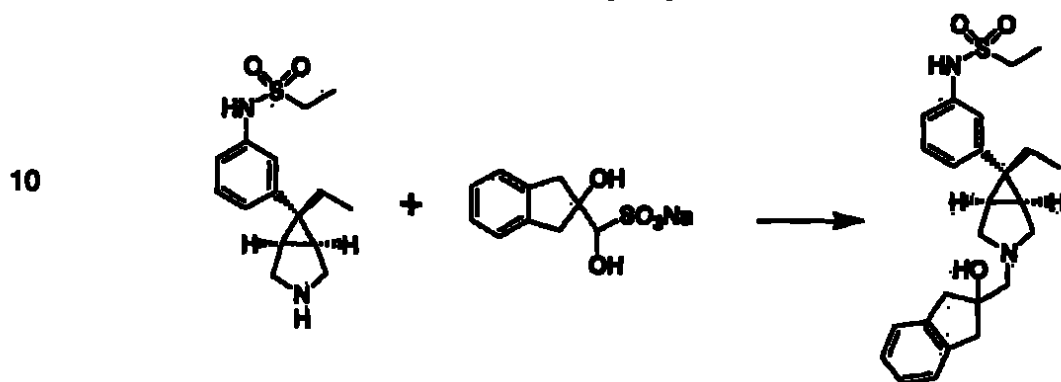
(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[*Exo*-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico:

56
50

Seguendo el procedimiento general B, se acoplaron la (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[exo-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxi-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico (166 mg, 0,62 mmol) para proporcionar el

5 compuesto del título.

Ejemplo 8



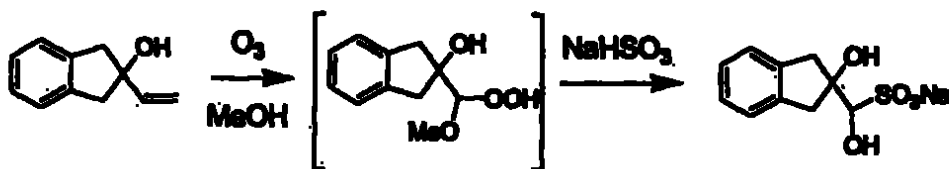
Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-Indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-etanosulfonamida:

15

Seguendo el procedimiento general B, se acoplaron *exo*-N-{3-[6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-etanosulfonamida (400 mg, 1,36 mmol) y la sal sódica del ácido hidroxi-(2-hidroxiindan-2-il)-metanosulfónico (907 mg, 3,40 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 9



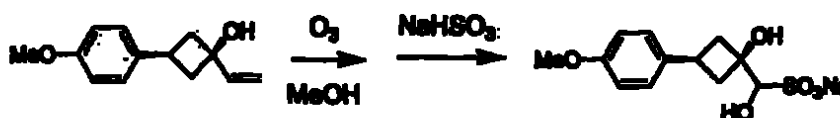
Formación del aducto con el bisulfito, Procedimiento general C: Hidroxi-

57
B**(2-hidroxiindan-2-ii)-metanosulfonato sódico**

(El siguiente procedimiento representativo se recoge de Ragan *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* 2003, 7, 155-160). Se disolvió 2-vinil-indan-2-ol (15,0 g, 93,6 mmol) en 150 ml de MeOH, se enfrió hasta -78 °C, y se trató con una corriente de ozono generada a partir de O₂. La disolución oscura se fue aclarando después de aproximadamente 15 minutos, y el análisis por HPLC reveló el consumo del material de partida. El oxígeno se hizo burbujear en la disolución durante 5 minutos, y después se hizo burbujear una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Después se añadió una suspensión de NaHSO₃ (19,5 g, 187 mmol) en 15 ml de agua, y se dejó que la mezcla se calentase gradualmente hasta la temperatura ambiente. Tras 30 minutos, una tira reactiva de almidón-KI dio un resultado negativo para peróxidos. A continuación se calentó la suspensión hasta 60 °C durante 30 minutos hasta completar la formación del aducto con el bisulfito. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante 2 h, los sólidos resultantes se recogieron y se lavaron con metanol (2 x 30 ml), para proporcionar el producto deseado en forma de polvo blanco (16,2 g, 61% de rendimiento a partir de la 2-Indanona). El análisis de la combustión de este material mostró un 56% de pureza (Análisis calculado para C₁₀H₁₁SO₅Na: C, 45,1; H, 4,2. Encontrado: C, 25,2; H, 2,6). La recristalización a partir de 10 volúmenes de agua proporcionó un material analíticamente puro con 47% de recuperación (8,01 g recristalizado a partir de 80 ml de agua, aislado 3,75 g analíticamente puro 2)

Ejemplo 10

25



Sal sódica del ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico:

5 Siguiendo el procedimiento general C, *cis*-3-(4-metoxi-fenil)-1-vinil-ciclobutanol se convirtió en el compuesto del título.

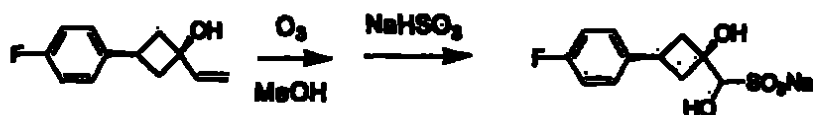
Ejemplo 11



10 **Sal sódica del ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutil]-metanosulfónico:**

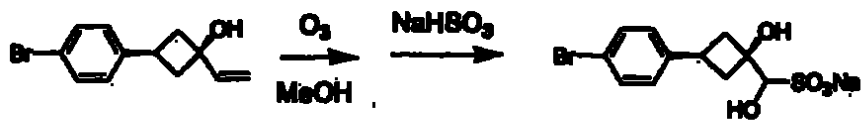
Siguiendo el procedimiento general C, *cis*-3-fenil-1-vinil-ciclobutanol se convirtió en el compuesto del título.

Ejemplo 12



20 **Sal sódica del ácido hidroxi-[*cis*-1-hidroxi-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico:**

Siguiendo el procedimiento general C, *cis*-3-(4-fluoro-fenil)-1-vinil-ciclobutanol se convirtió en el compuesto del título.

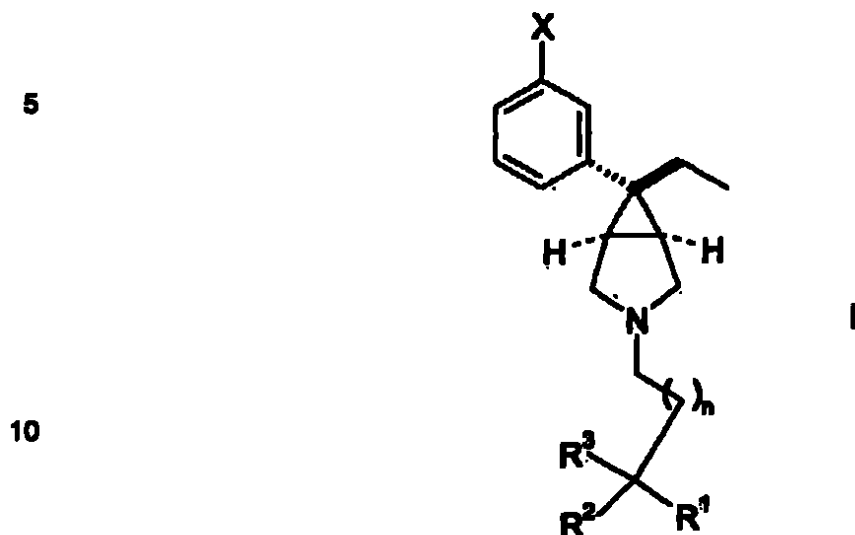
Ejemplo 13

Sal sódica del ácido hidroxi-[*c/s*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico:

- 5 Siguiendo el procedimiento general C, *cis*-3-(4-bromo-fenil)-1-vinil-ciclobutanol se convirtió en el compuesto del título. Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



en el que X es halógeno, -OH, -CN, -alquilo C₁ a C₄ sustituido con uno a tres átomos de halógenos, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄) (alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄) (alquilo C₁-C₄), -NHS(=O)₂H, o -NHS(=O)₂R⁴;

R¹ y R² están unidos, con el carbono al que se unen, para formar un cicloalquilo C₃-C₇ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres restos hetero seleccionados de O, S, -C(=O) y N; y en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces; y en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo está condensado o unido opcionalmente a un arilo C₆-C₁₄ o a un grupo heteroarilo de 5-14 miembros;

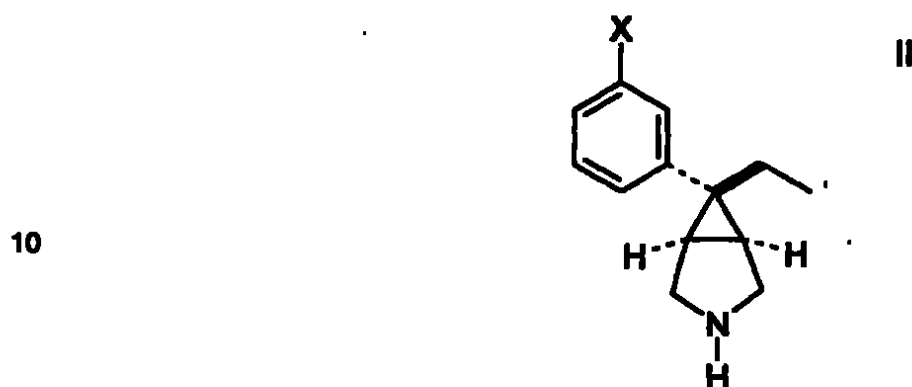
R³ es alquilo C₁-C₄ que puede contener opcionalmente uno o dos enlaces insaturados, -OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo C₁-C₄, -NH₂ amida o amida

62 R

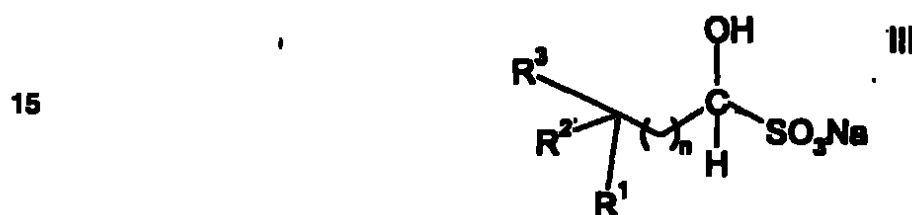
sustituida con alquilo;

y n es uno o cero;

R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_4 , $-(alquilen\ C_1-C_4)-O-(alquilo\ C_1-C_4)$, 4-(1-metilimidazol), $-(alquilen\ C_1-C_4)-NH_2$, $-(alquilen\ C_1-C_4)-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-(alquilen\ C_1-C_4)-N(alquil\ C_1-C_4)(alquilo\ C_1-C_4)$; que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



en presencia de un agente reductor y un disolvente orgánico.

20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 y R^2 están unidos, con el carbono al que se ligan, para formar un grupo cicloalquilo C_6 .

25 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho agente reductor es el triacetoxiborohidruro sódico.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho disolvente orgánico es una mezcla que comprende NMP y ciclohexano.

5 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula III es el producto de adición de bisulfito sódico acuoso y un aldehído orgánico de fórmula IV.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el
10 aducto aldehído-bisulfito (III) existe en equilibrio de disolución con bisulfito sódico y el correspondiente aldehído.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el
aducto aldehído-bisulfito (III) en presencia de una base se disocia
15 sustancialmente en bisulfito sódico y el correspondiente aldehído (IV).

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula III se selecciona del grupo constituido por

sal sódica del ácido hidroxí-(2-hidroxíindan-2-il)-metanosulfónico;

20 sal sódica del ácido hidroxí-[*cis*-1-hidroxí-3-(4-metoxí-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico;

sal sódica del ácido hidroxí-[*cis*-1-hidroxí-3-fenil-ciclobutil]-metanosulfónico;

sal sódica del ácido hidroxí-[*cis*-1-hidroxí-3-(4-fluoró-fenil)-ciclobutil]-
25 metanosulfónico; y

sal sódica del ácido hidrox-[*cis*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutil]-metanosulfónico.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el
5 compuesto de fórmula 1 se selecciona del grupo constituido por

Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;

Exo-(3-[6-etil-3-(*cis*-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-propanosulfonamida;

10 *Exo*-N-(3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-propanosulfonamida;

Exo-(3-[6-etil-3-(*cis*-1-hidroxi-3-(4-bromo-fenil)-ciclobutilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metanosulfonamida;

15 *Exo*-N-(3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-(2-metoxietano)sulfonamida;

(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-{*Exo*-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico; y

Exo-N-(3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-etanosulfonamida;

20 y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el disolvente orgánico es 2-metil-tetrahidrofurano y existe suficiente disolución acuosa de hidróxido sódico para elevar el pH de la mezcla de reacción hasta
25 un pH superior de 9,0.

OK
65

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que n es cero y R^3 es hidroxilo.

5 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula I se usa en el tratamiento del síndrome del intestino irritable, la drogadicción, el alcoholismo, la depresión y los trastornos de la alimentación.

RESUMEN

Esta presente invención se refiere a un nuevo y mejorado procedimiento de aminación reductora para la preparación de derivados del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano y composiciones farmacéuticas que comprenden tales
5 derivados. La invención se refiere particularmente al uso de tales derivados para tratar determinados trastornos y afecciones, incluyendo, por ejemplo, el síndrome del intestino irritado, la drogadicción o la drogodependencia, la adicción o la dependencia del alcohol, la depresión y los trastornos de la alimentación.

13

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 12 de septiembre de 2005, MOPS IP GLBL SRVS.

Fecha de expedición: 06.09.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26069A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003261
Fecha de presentación internacional: 06.10.2004
Fecha de prioridad: 16.10.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del
Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Siefert, A.
Tel: + 49 89 2399-2469

69 *JS*

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26069A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003261
Fecha de presentación internacional: 06.10.2004
Fecha de prioridad: 16.10.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 209/52.
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

26

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 17.12.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 06.09.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Gregoire, A.
Tel: + 49 89 2399-

~~10~~
11

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

Descripción, Páginas

Reivindicaciones, Números

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

22

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-12
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

SECCIÓN V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 2003/087898 A1 (MCHARDY STANTON F ET AL) 8 de mayo de 2003
D2: US-B1-6 313 312 (BANKS BERNARD JOSEPH ET AL) 6 de noviembre de 2001
D3: J.A. RAGAN, D.J. AM ENDE, S.J. BRENEK, S.A. EISENBEIS, R.A. SINGER, D.L. TICKNER, J.J. TEIXEIRA, B.C. VANDERPLAS, N. WESTON: "Segura realización de ozonolisis a grande escala: Preparación del aducto bisulfito de 2-hidroxiindan-2-carboxaldehído y su uso en una aminación reductiva" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 7, 18 de enero de 2003, páginas 155-160, XP002316468.

1) Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT):

El esquema VII de D1 divulga la reacción de un aldehído con un derivado de amina que difiere estructuralmente de los compuestos de la fórmula II en que están presentes sobre el anillo de fenilo sustituyentes adicionales.

Los compuestos finales de la fórmula I son preparados en D2 utilizando diferentes pasos en la síntesis. La preparación de los derivados de bisulfito de la fórmula III están divulgados en D3 como también un paso de aminación reductiva sobre un derivado de amina estructuralmente diferente a aquellos de fórmula II. La presente solicitud si cumple con los criterios establecidos en el Artículo 33(2) del PCT.

2) Nivel Inventivo (Artículo 33(1) y (3) del PCT):

D2 se considera como el antecedente más cercano puesto que divulga varios métodos de síntesis para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

El problema a resolverse por el presente invento puede entonces considerarse como el proporcionar un proceso alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula I.

D1 (Esquema VII) divulga un proceso de aminación reductiva de compuestos que difieren de los compuestos de la fórmula II en solo el hecho que están presentes sustituyentes adicionales sobre el anillo de fenilo. Aquel experto en el estado de la técnica que buscase una síntesis alterna para llegar a los compuestos de la fórmula I hubiera considerado la aminación reductiva de derivados de aldehído como aquellos compuestos de fórmula XIX de D2. El uso de un aducto aldehído-bisulfito de fórmula III no puede considerarse con altura inventiva puesto que se sabe que es una alternativa muy conocida para aquella persona capacitada que trabaje con aldehído poco estable. Esto se confirma por el documento D3 el cual divulga la síntesis de estos aductos y su uso en la aminación reductiva. El efecto inesperado no puede ser establecido puesto que la reacción trabaja mejor si el aducto aldehído-bisulfito es disociado tal como se demuestra en el procedimiento general B del ejemplo 1 y reivindicado en la

reivindicación 7. La solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud no puede considerarse inventiva (Artículo 33(3) del PCT).

~~3~~
72

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

SEP 12 2005 LM

PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

OPS IP GBL SPV

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

06.09.2005

Applicant's or agent's file reference
PC26069A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/003261

International filing date (day/month/year)
06.10.2004

Priority date (day/month/year)
16.10.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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/001).

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 report on patentability. 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 international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2399-2469



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC26069A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA418
International application No. PCT/B2004/003261		International filing date (day/month/year) 06.10.2004	Priority date (day/month/year) 16.10.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D209/52				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of . sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 17.12.2004		Date of completion of this report 06.09.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Gregoire, A Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2004/003261**

76
77

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-14 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2004/003261**

[Handwritten signature]

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents :

- D1: US 2003/087898 A1 (MCHARDY STANTON F ET AL) 8 May 2003 (2003-05-08)**
D2: US-B1-6 313 312 (BANKS BERNARD JOSEPH ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06)
D3: J. A. RAGAN, D. J. AM ENDE, S. J. BRENEK, S. A. EISENBEIS, R. A. SINGER, D. L. TICKNER, J. J. TEIXEIRA, B.C. VANDERPLAS, N. WESTON: "Safe execution of a large-scale Ozonolysis: Preparation of the bisulfite Adduct of 2-Hydroxyindan-2-carboxaldehyde and its utility in a reductive amination" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 7, 18 January 2003 (2003-01-18), pages 155-160, XP002316468

1) Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

Scheme VII of D1 discloses the reaction of an aldehyde with an amine derivative structurally differing from the compounds of formula II in that additional substituents are present on the phenyl ring.

The final compounds of formula I are prepared in D2 using different synthetic steps.

The preparation of the bisulfite derivatives of formula III is disclosed in D3 as well as a reductive amination step on an amine derivative structurally different to those of formula II.

The present application does meet the criteria of Article 33(2) PCT.

2) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

Document D2 is regarded as being the closest prior art since it discloses several synthesis methods for the preparation of the compounds of formula I.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of an alternative process for the preparation of compounds of formula I.

79
20

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/003261

D1 (Scheme VII) discloses a reductive amination process of compounds differing from the compounds of formula II only in that additional substituents are present on the phenyl ring. The skilled person looking for an alternative synthesis of the compounds of formula I would thus have considered the reductive amination of an aldehyde derivatives as those of formula XIX of D2. The use of an aldehyde-bisulfite adduct of formula III can not be considered as inventive since it is a well-known alternative to skilled person working with unstable aldehyde. This is confirmed by document D3 disclosing the synthesis of these adducts and their use in reductive amination. Unexpected effect can not be established since the reaction works better if the aldehyde-bisulfite adduct is dissociated as shown in general procedure B of example 1 and claimed in claim 7. The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-033213- -00000-0000 Fea: 2006-04-05 15:24:34
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eje 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 78

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN 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 ()

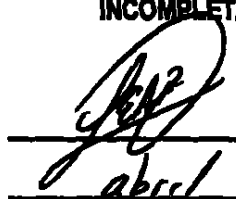
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


abril 05 de 2006.

22

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 11

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 33213
	Solicitud internacional	IB2004/003261
	Fecha inicio fase nacional	16/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	905
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

5

10 JUL 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

Jramos