



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-33239

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE
AZABICICLO[3.1.0]HEXANO.

CIP: C07D209/52, A61K31/403, A61P1/00, 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

FOTOLUPIAR

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 06-05-2006

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 74,295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: JOHN J. TEIXEIRA, DEREK L. TICKNER

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003158

Fecha Septiembre 27, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/033080

Fecha Abril 14, 2005

4

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE
AZABICICLO[3,1,0]HEXANO.

Clasificación Internacional (51) C07D 209/52, A 61K 31/403, A 61P 1/00, A 61L 25/00

Prioridad

SI



N



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 6, 2003

(31) Número de Solicitud

60/509.088

5

Comprobante de pago No. 06-26.000

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.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-033220-00000-0000 Fax: 2008-04-05 16:50:36
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr: 11 PATENTEYII Eje 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 26,000
FECHA : ABRIL 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

44

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 mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. 87-1
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

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 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 ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. S. 11.773
TRANSDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRACION NACIONAL DE FENOTIPO 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

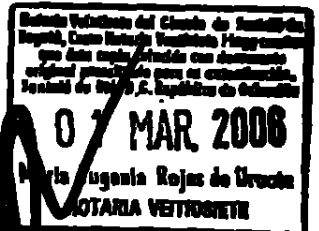
6. El 22 de noviembre de 2005

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:

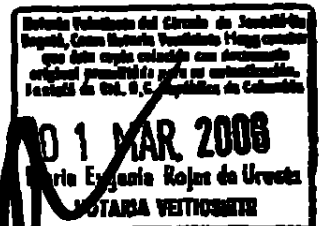

Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE INTERPRETES 11.5002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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



Certified

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

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

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

Zayde Chahín
Zayra Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Álvarez
Felipe Mendez
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Meln

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

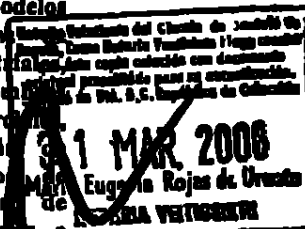
domiciled in

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 todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazado de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registros de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien 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:

By: Grover F. Fuller, Jr.
Grover F. Fuller, Jr.

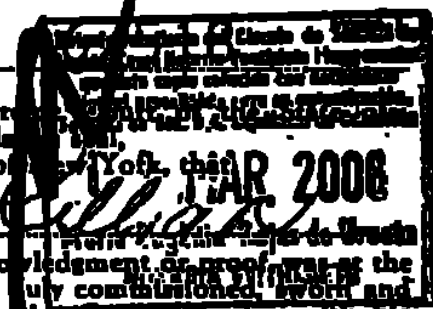
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

NEW YORK
COUNTY
CLERK



State of New York
County of New York, } ss:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law been duly commissioned, sworn and qualified to act as such, that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office, that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office, that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

JAN 2 2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

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 do

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

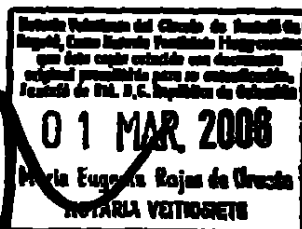
4. Que con sede principal ubicada en

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. Kilian



SUSAN E. KILIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K36116571
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
Notary Public
Nov. 2nd 2005
Susan E. Kilian

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 **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTOS DE 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) John J. TEIXEIRA, 13 de febrero de 2006 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - John J. TEIXEIRA

(Fdo) Derek L. TICKNER, 13 de febrero de 2006 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Derek L. TICKNER

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 23/febrero/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)

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 152674
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood.



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. 152674
9. Seal/Stamp



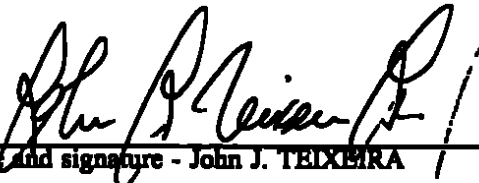
10. Signature
PATRICIA ELWOOD

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 PROCESS FOR PREPARING AN AZABICYCLO[3.1.0]HEXANE COMPOUND 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 - John J. TEIXEIRA




Place, date and signature - Derek L. TICKNER



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK
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 District of Columbia

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

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2005/033080
PCT/IB2004/003158

20X, 15

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

JWA
FULLER, Grover, F.
Pfizer Inc.
P.O. Box 1027
St. Louis, MO 63008
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

APR 22 2005

PHARMACIA
GLOBAL PATENT DEPT.
ST. LOUIS, MODate of mailing (day/month/year)
14 April 2005 (14.04.2005)Applicant's or agent's file reference
PC25810A

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2004/003158International filing date (day/month/year)
27 September 2004 (27.09.2004)Priority date (day/month/year)
06 October 2003 (06.10.2003)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

copy of the international application as published by the International Bureau on 14 April 2005 (14.04.2005) under
No. WO 2005/033080copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

APR 25 2005

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/033080 A1

- (51) International Patent Classification¹: C07D 209/52 (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, OM, 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.
- (21) International Application Number: PCT/IB2004/003158
- (22) International Filing Date: 27 September 2004 (27.09.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/509,088 6 October 2003 (06.10.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): TEIXEIRA, John, J. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). TICKNER, Derek, L. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (74) Agents: FULLER, Grover, R. et al.; Pfizer Inc., P.O. Box 1027, St. Louis, MO 63006 (US).
- (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, TO).
- Published:
— with international search report
- 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.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING AN AZABICYCLO[3.1.0]HEXANE COMPOUND

(57) Abstract: A process for preparing azabicyclo[3.1.0]hexane compounds having reduced process-related impurities, e.g. 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives having reduced levels of etheric impurities, e.g. THF, is disclosed.

WO 2005/033080 A1

PROCESS FOR PREPARING AN AZABICYCLO[3.1.0]HEXANE COMPOUND

Field of the Invention

The invention relates to a process for preparing an azabicyclo[3.1.0]hexane compound whereby a reduction in impurities, especially process-related impurities, e.g. ethers, is obtained.

Background of the Invention

Azabicyclo[3.1.0]hexane compounds have use as pharmaceuticals. For example, 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives can bind to opiate receptors such as mu, kappa and delta opiate receptors. This ability makes them useful in treating diseases modulated by opiate receptors such as irritable bowel syndrome, constipation, nausea, vomiting; and including pruritic dermatoses such as allergic dermatitis and atopy in animals and humans. Compounds that bind to opiate receptors have also been indicated in treating eating disorders, opiate overdoses, depression, smoking, and alcohol addiction and dependence, sexual dysfunction, shock, stroke, spinal damage and head trauma.

3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives, their synthesis and use as opiate derivatives, are disclosed in WO 00/39089 and US Patent Application Serial No. 10/278142, filed October 22, 2002 entitled "3-Azabicyclo[3.1.0]hexane Derivatives."

Fabrication of azabicyclo[3.1.0]hexane compounds for pharmaceutical usage typically entails formation of a related salt. Oftentimes, however, an unwanted suspension of fine oil droplets is created during manufacture which adheres to the vessel, causing disruption of operations that can be particularly burdensome in large scale, bulk syntheses of such compounds. Ameliorating this is the use of select solvents such as tetrahydrofuran (THF) as a medium in which salt synthesis occurs. While THF redresses the oiling and adherence problem, it is often retained with the final azabicyclohexane product —by entrainment, for example— at levels that are unacceptable in a clinical use setting. Efforts to reduce the amount of THF, and indeed other process-related impurities, from the azabicyclo[3.1.0]hexane compound have met with only partial success, e.g. vacuum drying, employing a smaller particle size.

Thus there is a need for a process to prepare an azabicyclo[3.1.0]hexane compound having reduced impurities —particularly process-related impurities such as THF and the like— in amounts sufficient to permit clinical use, without breaking the salt to free base form and without adding undue steps to the preparation.

Summary of the Invention

The invention is directed to such a process for preparing an azabicyclo[3.1.0]hexane compound having reduced impurities. The process comprises contacting a mixture containing an azabicyclo[3.1.0]hexane compound and at least one process-related impurity at a first concentration with an alcohol; and recovering from said mixture said

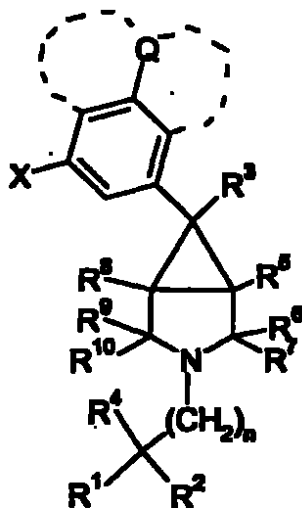
azabicyclo[3.1.0]hexane compound having said at least one process-related impurity at a second concentration, said second concentration being less than said first concentration. In a particular embodiment, a polar impurity is THF; preferably the second concentration, post processing, is acceptable for clinical use. A preferred azabicyclo[3.1.0]hexane is a 3-azabicyclo[3.1.0]hexane compound.

Detailed Description of the Invention

Azabicyclo[3.1.0]hexane compound:

The term azabicyclo[3.1.0]hexane denotes compounds that are understood to the artisan. In one practice, azabicyclo[3.1.0]hexane compounds subject to the present process include those known in the art. In a preferred practice, the azabicyclo[3.1.0]hexane is a 3-azabicyclo[3.1.0]hexane compound, examples of which are disclosed in commonly-assigned patent application US Serial Number 10/278142 the contents of which are incorporated herein entirely.

Without limitation, a preferred 3-azabicyclo[3.1.0]hexane compound useful in the present invention has Formula I, below:



wherein X is H, halogen, -OH, -CN, -C₁-C₄ alkyl substituted with from one to three halogen atoms, or -O(C₁-C₄ alkyl), wherein the C₁-C₄ alkyl or -O(C₁-C₄ alkyl) is optionally substituted with from one to three halogen atoms;

Q is halogen, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -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)₂R¹¹;

or Q may form a 5 or 6 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl ring with either carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, thereby forming a bicyclic fused ring system with the phenyl to which it is attached, wherein said heterocycloalkyl

comprises 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;

R^1 and R^2 are, with the carbon to which they are attached, connected to form a C_3 - C_7 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 to a C_6 - C_{14} aryl or 5-14 membered heteroaryl group;

wherein said C_3 - C_7 cycloalkyl or 4-7 membered heterocycloalkyl formed by R^1 and R^2 can each optionally be substituted by from one to three R^{12} groups, and said optionally fused aryl or heteroaryl can each optionally independently be substituted with from one to six R^{12} groups, wherein the R^{12} groups are selected from R^{13} , R^{16} , - C_1 - C_4 alkyl containing one or two unsaturated bonds, halogen, -OR¹³, -NO₂, -CN, - C_2 - C_6 cycloalkyl, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -OC(=O)R¹³, -C(=O)OR¹³, -C(=O)R¹³, -NR¹³C(=O)OR¹⁴, -NR¹³C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³S(=O)₂R¹⁴, and -S(=O)₂R¹³;

R^3 is C_1 - C_4 alkyl, wherein said C_1 - C_4 alkyl optionally contains one or two unsaturated bonds;

R^4 is - C_1 - C_4 alkyl which may optionally contain one or two unsaturated bonds, -OH, -CN, NO₂, -OR¹⁶, -NH₂, -NHR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, or -NHC(=O)R¹⁸;

R^5 and R^6 are each independently H or methyl;

R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are H;

R^{11} is selected from C_1 - C_4 alkyl, -(C_1 - C_4 alkylene)-O-(C_1 - C_4 alkyl), 4-(1-methylimidazole), -(C_1 - C_4 alkylene)-NH₂, -(C_1 - C_4 alkylene)-NH(C_1 - C_4 alkyl), -(C_1 - C_4 alkylene)-N(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl);

each R^{13} , R^{14} , and R^{15} is independently selected from H, R^{16} , C_1 - C_4 alkyl, halogen, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alkyl), -N(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), -O(C_1 - C_4 alkyl), -S(C_1 - C_4 alkyl), -CN, -NO₂, -C(=O)(C_1 - C_4 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1 - C_4 alkyl), -NHC(=O)(C_1 - C_4 alkyl), -C(=O)NH₂ and -C(=O)N(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), or R^{13} and R^{14} when in -NR¹³R¹⁴, may optionally be connected to form a 4 to 6 membered heterocycloalkyl or heteroaryl group, which heteroaryl group optionally comprises from 1 to 3 further hetero moieties selected from N, S, O and -C(=O);

each R^{16} and R^{17} is independently selected from C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{14} aryl and 5-14 membered heteroaryl, wherein said heteroaryl comprises from one to three hetero moieties selected from O, S, -C(=O), and N, and wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted with from one to three substituents selected from C_1 - C_4 alkyl optionally containing one or two unsaturated bonds, halogen, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alkyl), -N(C_1 - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), -O(C_1 - C_4 alkyl), -S(C_1 - C_4 alkyl), -CN, -NO₂, -C(=O)(C_1 - C_4 alkyl), -C(=O)OH, -

$C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)NH_2$, and $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$; and

n is an integer selected from zero, 1, 2, 3, 4, and 5;

and for pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 In one embodiment, the process of the invention involves compounds of Formula I wherein R^3 is methyl, ethyl, or straight-chain propyl. In another embodiment, R^3 is methyl, ethyl, isopropyl or straight-chain propyl. In a preferred embodiment, R^3 is ethyl.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, R^4 is $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-OH$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, or $-N(C_1-C_4$
10 $\text{alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, R^4 is $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, or $-NHC(=O)CH_3$. In another embodiment R^4 is $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, or $-NHC(=O)CH_3$. In a preferred embodiment, R^4 is $-OH$.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, Q is halogen, $-OH$, $-O(C_1-C_4$
15 $\text{alkyl})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHS(=O)_2H$, or $-NHS(=O)_2R^{11}$.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, Q is F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH(CH_3)(CH_3)$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, or $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-methylimidazole}))$. In another embodiment, Q is
20 F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, or $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-methylimidazole}))$.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, X is H , F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, or $-CN$. In another embodiment, X is H , F , $-OH$, or $-CN$.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, Q is F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, or $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-methylimidazole}))$ and X is H , F , $-OH$, or $-CN$.
25

In another embodiment, in the compounds of Formula I, n is an integer selected from zero, one, two, or three. Preferably, n is an integer selected from one, two or three.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, R^1 and R^2 , with the carbon to which they are attached, are connected to form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl group, each optionally substituted with one or two R^{12} groups.
30

In another embodiment, in the compounds of Formula I, R^1 and R^2 , with the carbon to which they are attached, are connected to form a cyclopentyl group, optionally substituted with from one or two R^{12} groups. In one embodiment, the cyclopentyl group formed by R^1 and
35 R^2 is not substituted with an R^{12} group.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, R^1 and R^2 , with the carbon to which they are attached, are connected to form a cyclohexyl group optionally substituted

with one or two R^{12} groups. In one embodiment, the cyclohexyl group formed by R^1 and R^2 is not substituted with an R^{12} group.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, the ring formed by R^1 and R^2 , for example a cyclopentyl or cyclohexyl ring, is fused to a benzene ring, and the ring formed by R^1 and R^2 and the benzene ring are each optionally substituted as recited above. In a more specific embodiment, the benzene ring and/or the ring formed by R^1 and R^2 are each optionally substituted with one or two R^{12} groups. In one embodiment, the benzene is not substituted with any R^{12} group. In another more specific embodiment, R^1 and R^2 form a cyclohexyl group, which cyclohexyl group is fused to a benzene ring, or R^1 and R^2 form a cyclopentyl group, which cyclopentyl group is fused to a benzene ring. In either case (cyclopentyl fused to benzene or cyclohexyl fused to benzene) said cyclopentyl or cyclohexyl and/or the fused benzene ring are each optionally substituted with one or two R^{12} as recited above. In another embodiment, the cyclohexyl or cyclopentyl group that is fused to the benzene is not substituted with any R^{12} group.

In each of the aforementioned embodiments, when an R^{12} substituent is present, it is in one embodiment a $-CN$ or halogen, for example a fluoro group.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, when R^1 and R^2 form a cyclohexyl or cyclopentyl, the cyclohexyl or cyclopentyl are optionally fused to a benzene ring, and R^3 is methyl, ethyl, isopropyl or straight-chain propyl. In another such embodiment R^3 is methyl, ethyl or straight-chain propyl. In a preferred embodiment, R^3 is ethyl.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, when R^1 and R^2 form a cyclohexyl or cyclopentyl, the cyclohexyl or cyclopentyl are optionally fused to a benzene ring, and R^4 is $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, or $-NHC(=O)CH_3$. In another such embodiment R^4 is $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, or $-NHC(=O)CH_3$. In another such embodiment R^4 is $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-OH$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, or $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$. In a preferred embodiment, R^4 is $-OH$.

In another embodiment, in the compounds of Formula I, when R^1 and R^2 form a cyclohexyl or cyclopentyl, the cyclohexyl or cyclopentyl are optionally fused to a benzene ring, and Q is F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, or $-NHS(=O)_2(4-(1-methylimidazole))$. In another such embodiment Q is halogen, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHS(=O)_2H$, or $-NHS(=O)_2R^{11}$. In another such embodiment, Q is F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH(CH_3)(CH_3)$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, or $-NHS(=O)_2(4-(1-methylimidazole))$.

In another embodiment of the invention, when R^1 and R^2 form a cyclohexyl or cyclopentyl, the cyclohexyl or cyclopentyl are optionally fused to a benzene ring, and X is H , F , $-OH$, $-C(=O)NH_2$, or $-CN$. In another such embodiment, X is H , F , $-OH$, or $-CN$.

In another embodiment, when R^1 and R^2 form a cyclohexyl or cyclopentyl, the cyclohexyl or cyclopentyl are optionally fused to a benzene ring, Q is F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃, or -NHS(=O)₂(4-1-methylimidazole)) and X is H, F, -OH, or -CN.

- 5 In another embodiment, when R^1 and R^2 form a cyclohexyl or cyclopentyl, the cyclohexyl or cyclopentyl are optionally fused to a benzene ring, and n is an integer selected from one, two, and three. In another such embodiment, n is an integer selected from one, two, and three, and Q is halogen, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -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)₂R¹¹.

10 In another embodiment, in the compounds of Formula I, R^5 and R^6 are both hydrogen.

Without limitation, examples of compounds of Formula I subject to the process of the present invention include:

- 15 *Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;
Exo-N-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxymethyl-cyclopentyl)-propyl]-3-aza-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)-methanesulfonamide;
20 *Exo-1*-(3-[6-(3,5-difluoro-phenyl)-6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-propyl)-cyclohexanot;
Exo-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;
25 *Exo-2*-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;
Exo-3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-benzamide;
Exo-3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;
30 *Exo-2*-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;
Exo-2-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;
35 *Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;

Exo-N-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;

Exo-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-amide;

5 *Exo*-3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;

Exo-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl]-amide;

Exo-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-benzamide;

10 *Exo*-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid (3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;

Exo-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol;

15 *Exo*-2-[6-ethyl-6-(3-hydroxy-phenyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-ylmethyl]-indan-2-ol; and

Exo-3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Exo-N-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide citrate;

20 *Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxymethyl-cyclopentyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;

Exo-1-[6-(3,5-difluoro-phenyl)-6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-propyl]-cyclohexanol;

25 *Exo*-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;

Exo-2-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;

Exo-2-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide citrate;

30 *Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;

Exo-N-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide besylate;

35 *Exo*-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-benzamide;

Exo-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-benzamide tosylate;

- Exo*-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid (3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-amide;
- Exo*-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid (3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-amide citrate;
- 5 *Exo*-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol;
- Exo*-3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol citrate;
- Exo*-3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-fluoro-
- 10 benzamide;
- Exo*-N-(3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-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)-methanesulfonamide mesylate;
- 15 *Exo*-3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;
- Exo*-3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide citrate;
- Exo*-2-methoxy-ethanesulfonic acid (3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-
- 20 bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-amide;
- Exo*-N-(3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;
- Exo*-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid (3-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-amide;
- 25 *Exo*-2-(6-ethyl-6-(3-hydroxy-phenyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-ylmethyl)-indan-2-ol;
- Exo*-2-methoxy-ethanesulfonic acid (3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-amide;
- Exo*-3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;
- Exo*-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid (3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-
- 30 bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-amide; and
- Exo*-3-(6-ethyl-3-indan-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol
- Preferred compounds of formula I of the invention are:
- Exo*-N-(3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-methanesulfonamide;
- 35 *Exo*-N-(3-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl)-methanesulfonamide citrate

- Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxymethyl-cyclopentyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;
- 6 *Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-5-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide besylate;
- Exo-3*-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-benzamide;
- Exo-3*-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-5-fluoro-benzamide tosylate;
- 10 *Exo-N*-(3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-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)-methanesulfonamide mesylate;
- 15 *Exo-2*-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;
- Exo-2*-methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;
- Exo-3*-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;
- 20 *Exo-3*-(6-ethyl-3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide citrate;
- Exo-3*-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol;
- 25 *Exo-3*-(6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenol citrate;
- Exo-2*-(6-ethyl-6-(3-hydroxy-phenyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-ylmethyl)-indan-2-ol
- Exo-3*-(6-Ethyl-3-[2-(2-hydroxy-indan-2-yl)-ethyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;
- 30 (+)-*exo-2*-Methoxy-ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;
- (+)-*exo-N*-(3-[6-Ethyl-3-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- (-)-*exo-N*-(3-[6-Ethyl-3-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 35 *Exo-3*-(3-(2-Hydroxy-indan-2-ylmethyl)-6-propyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide;

Exo-3-[3-[3-(1-Hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-6-propyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-benzamide;

Exo-N-[3-[3-[3-(1-Cyano-cyclohexyl)-propyl]-6-ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide;

5 Exo-2-Methoxy-ethanesulfonic acid {3-[3-(2-hydroxy-inden-2-ylmethyl)-6-propyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl}-amide;

Exo-N-[3-[3-(2-Hydroxy-inden-2-ylmethyl)-6-isopropyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl]-methanesulfonamide;

10 Exo-2-Methoxy-ethanesulfonic acid (3-[3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-6-isopropyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;

Exo-N-[3-[6-Ethyl-3-(cis-1-hydroxy-3-phenyl-cyclobutylmethyl)-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]-benzamide;

15 Exo-Ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-(2-hydroxy-inden-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide; and

Exo-Ethanesulfonic acid (3-[6-ethyl-3-[3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-phenyl)-amide;

20 and, of the above compounds that are not salt forms, pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "alkyl" as used herein unless otherwise indicated includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and t-butyl:

25 The term "cycloalkyl" as used herein unless otherwise indicated includes non-aromatic saturated cyclic alkyl moieties wherein alkyl is as defined above. Examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

30 The term "aryl" as used herein unless otherwise indicated includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl, naphthyl, indenyl, and fluorenyl.

35 The term "heteroaryl" as used herein unless otherwise indicated refers to aromatic groups containing one or more heteroatoms (O, S, or N), preferably from one to four heteroatoms. A multicyclic group containing one or more heteroatoms wherein at least one ring of the group is aromatic is a "heteroaryl" group. The heteroaryl groups of this invention can also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. Examples of heteroaryl groups are pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl,

benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolyl, indazolyl, indolizyl, phthalazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothienophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinoxalyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrlopyrimidinyl, and azaindolyl.

The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). The terms referring to the groups also encompass all possible tautomers.

Salts of compounds of Formula I can be obtained by forming salts with any acidic or basic group present on a compound of Formula I. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I are the salts of hydrochloric acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, citric acid, succinic acid, salicylic acid, oxalic acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, tartaric acid, maleic acid, di-p-toluoyl tartaric acid, acetic acid, sulfuric acid, hydroiodic acid, mandelic acid, sodium, potassium, magnesium, calcium, and lithium.

In a preferred practice, the compounds of Formula I subject of the invention are in salt form.

The compounds of Formula I may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric and other stereoisomeric configurations. The azabicyclohexanes subject of the inventive process include all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of such compounds of Formula I, as well as racemic and other mixtures thereof.

Impurities:

The present process reduces impurities in the preparation of azabicyclohexane compounds. The use of the plural and singular herein regarding impurities and otherwise is interchangeable. The "at least one process-related impurity" and the like as used herein include those impurities appreciated by the artisan as associated with the synthesis of azabicyclo[3.1.0]hexane compounds, 3-azabicyclo[3.1.0]hexane compounds in particular. These typically include without limitation, polar impurities such as oxygen- and sulfur-containing compounds and the like. A particular impurity subject to the present process are the ethers, especially THF as aforesaid; or process-related impurities having another ether moiety, e.g. a methyl ether. Other impurities include residue of other solvents used in the manufacturing process, e.g. 2-propanol at times. Still other impurities subject of the invention are those associated with azabicyclo[3.1.0]hexanes as polar by-products of reaction. The practice of the present invention reduces the amount of impurity from a first concentration to a

second, lower concentration, e.g. a reduction in the concentration of THF from one that is clinically unacceptable to one that is.

The process of the invention comprises contacting a mixture that contains said azabicyclo[3.1.0]hexane and said process-related impurity with a solvent comprising an alcohol, such as lower alkanols e.g. methanol, ethanol, propanol (e.g. 2-propanol). In a first preferred embodiment, said alcohol is ethanol, more preferably absolute ethanol; this first embodiment is especially utile when said process-related impurity is THF. In a second preferred embodiment, said alcohol is methanol; this second embodiment is especially utile when said process-related impurity has an ether moiety such as a methyl ether moiety. In another embodiment, the solvent comprises alcohol as aforesaid and water, preferably in an alcohol:water ratio (volume/volume, v/v) of at least about 85:15, more preferably at least about 90:10; still more preferably at least about 95:5. Variations on this practice are contemplated as within the scope of invention and will be understood as such by the artisan. For example, the contacting can be cascaded; or multiple contacting steps can be employed using e.g. the product generated by the process, thus exposing the azabicyclo[3.1.0]hexane-containing mixture to repeated cycling through the process with commensurate reductions in impurity.

Constitution of the solvent may also vary within the parameters aforesaid, thus alcohol may be used in one cascade or cycle and an alcohol:water solvent may be used in another, with reverse and other permutations and combinations being within operational ambit. While contacting may occur at a wide range of temperatures, e.g. about 0°C to about 82°C, is preferably performed at elevated temperature, i.e. greater than ambient (> ~ 25° C.); in a particularly preferred practice, contacting is at reflux temperature, e.g. reflux temperature for ethanol solvent practice is ~ 72° C; for methanol, reflux temperature is ~ 66° C.

Quantitatively, the volume of solvent (e.g. alcohol) to azabicyclo[3.1.0]hexane/impurity mixture used in the process is sufficient to generate a slurry; without limitation, up to about 12 volumes of solvent (e.g. alcohol) are typically used per unit volume of azabicyclo[3.1.0]hexane/impurity mixture; preferably, about 8 to about 12 volumes are used; more preferably, about 10 volumes solvent for each volume of azabicyclo[3.1.0]hexane/impurity mixture to be processed.

Contacting is for an amount of time adequate to reduce levels of impurity as desired and depends in part on the volumes and concentrations involved as will be understood to the artisan; generally, for bulk quantities (e.g. > about 1-10Kg) contacting is preferably for at least about 1 hr; more preferably about 1 to about 4 hr. Contacting may be without or (preferably) with agitation, e.g. by stirrer or other means known in the art.

In one embodiment, the mixture containing the azabicyclo[3.1.0]hexane compound with one or more process-related impurities is combined with said solvent, the slurry that

results is then heated to e.g. reflux temperature for a period of about at least 0.5 hr, preferably about 1 hr, with stirring. Recovery may be accomplished by means known in the art, including without limitation e.g. filtration, drying, granulation and the like.

The following examples are illustrative of the present process; they are not to be construed as limiting the scope or practice of same.

Example 1

This example demonstrates an embodiment of the process of the invention wherein an azabicyclohexane having at least THF impurity is slurried with refluxing absolute ethanol, cooled and filtered with the solids recovered having less THF.

10 An azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound was prepared as described in patent application US Serial Number 10/278142 and isolated as crude bulk (1.5 Kg; 82% yield; 97.7% purity). Headspace analysis indicated this material had at least the following impurities: 1.4% THF; 0.6 % 2-propanol; and 0.4% unreacted residual substrate (polar). Further drying at 50°C did little to remove these materials, especially the THF levels.

15 To a speck-free 22 liter round bottom flask was charged 1.5 Kg of the azabicyclo[3.1.0]hexane crude bulk aforesaid and 9 liters of absolute ethanol. The resulting slurry was heated to reflux and stirred at reflux for 1 hour. The slurry was then cooled to 10°C and granulated for 1 hour. Whereafter, solids were filtered off and washed with 1 liter of cold absolute ethanol, then vacuum dried at 50°C overnight. The solids were then hand sieved
20 through an 18 mesh screen. This resulted in the isolation of 1.4 Kg (75.6% yield) of azabicyclo[3.1.0]hexane. Headspace analysis showed 0.16% THF; 0.08% 2-propanol; 0.13% unreacted residual substrate; and 0.05% ethanol.

Thus in the practice of the invention THF impurity was reduced from 1.4% to 0.15%; 2-propanol was reduced from 0.6% to 0.08%; and unreacted residual substrate was reduced
25 from 0.4% to 0.13%. Overall purity was also raised from 97.7% to 99.1%.

Yield was 75.6%.

Example 2

This example demonstrates another embodiment of the process of the invention using multiple cycles wherein an azabicyclo[3.1.0]hexane having at least THF impurity is
30 slurried with refluxing ethanol:water (ratio of ethanol:water = 95:5), cooled and filtered with the solids recovered having less THF.

An azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound was prepared as described in patent application US Serial Number 10/278142 and isolated as crude bulk (3.03Kg; 76% yield; 94% purity). Headspace analysis indicated this material had at least the following impurities: 1.6%
35 THF; 0.9 % 2-propanol; 1.3% unreacted residual substrate; and two additional polar impurities denominated MP at 1.2% and LP at 1.8%. (The MP impurity was more polar than the LP).

This crude bulk was subjected to the same process as described in Example 1. Headspace analysis showed 0.08% THF; 0.0% 2-propanol; 0.4% unreacted residual substrate; 0.3% MP impurity; and 0.4% LP impurity. Overall purity of this first cycle product was 98.9%.

5 The resulting product of this first cycle (98.9% purity) was then subjected to a second cycle using the process described in Example 1. Headspace analysis showed 0% THF; 0% 2-propanol; 0.3% unreacted residual substrate; <0.1% MP impurity; and 0.3% LP impurity. Overall purity of this second cycle product was 99%.

10 The resulting product of this second cycle (99% purity) was then subjected to a third cycle using the process described in Example 1 except for the fact that instead of absolute ethanol, an ethanol:water solvent was used (ethanol:water ratio = 95:5). Headspace analysis showed 0% THF; 0% 2-propanol; <0.05% unreacted residual substrate; 0% MP impurity; and 0.08% LP impurity. Overall purity of this third cycle product was 99.8%.

15 All material percentages in Examples 1 and 2 were from gradient reverse phase HPLC analysis.

Example 3

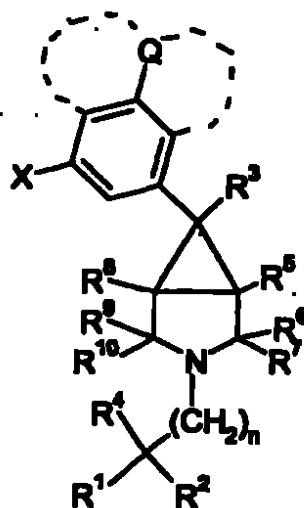
This example demonstrates another embodiment of the process of the invention wherein an azabicyclo[3.1.0]hexane having a process-related impurity comprising a methyl ether moiety is slurried with refluxing methanol, cooled and filtered with the solids having less
20 of said impurity.

An azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound was prepared as described in patent application US Serial Number 10/278142 and isolated as crude bulk (5.7 Kg; 76% yield). A process-related impurity containing a methyl ether moiety was identified in the crude bulk and found by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to be present at 1.6-1.8%.

25 To the 5.7 Kg (1 volume) of crude bulk was charged 8 volumes of methanol. The resulting slurry was heated to reflux, and held there while stirred for 1 hour. The slurry was then cooled to ambient temperature and filtered to isolate solids. The filter cake was washed with cold methanol, then dried. The dried solids weighed 4.7 Kg (82% mass recovery). HPLC analysis showed said impurity level to be 0.25-0.28%, down from the initial 1.6-1.8% level.
30 No residual solvents were detected.

CLAIMS

1. A process for preparing an azabicyclo[3.1.0]hexane compound having reduced impurities comprising contacting a mixture containing an azabicyclo[3.1.0]hexane compound and at least one process-related impurity at a first concentration with an alcohol;
 5 and recovering from said mixture said azabicyclo[3.1.0]hexane compound having said at least one process-related impurity at a second concentration, said second concentration being less than said first concentration.
2. The process of Claim 1 wherein said azabicyclo[3.1.0]hexane compound is a 3-azabicyclo[3.1.0]hexane compound.
- 10 3. The process of Claim 2 wherein said 3-azabicyclo[3.1.0]hexane compound has the formula:



- wherein X is H, halogen, -OH, -CN, -C₁-C₄ alkyl substituted with from one to three halogen atoms, or -O(C₁-C₄ alkyl), wherein the C₁-C₄ alkyl of -O(C₁-C₄ alkyl) is optionally substituted
 15 with from one to three halogen atoms;

Q is halogen, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -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)₂R¹¹;

- or Q may form a 5 or 6 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl ring with either
 20 carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, thereby forming a bicyclic fused ring system with the phenyl to which it is attached, wherein said heterocycloalkyl comprises 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;

- R¹ and R² are, with the carbon to which they are attached, connected to form a C₅-C₇
 25 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 to a C_6 - C_{14} aryl or 5-14 membered heteroaryl group;

wherein said C_3 - C_7 cycloalkyl or 4-7 membered heterocycloalkyl formed by R^1 and R^2 can each optionally be substituted by from one to three R^{12} groups, and said optionally fused aryl or heteroaryl can each optionally independently be substituted with from one to six R^{12} groups, wherein the R^{12} groups are selected from R^{13} , R^{16} , C_1 - C_4 alkyl containing one or two unsaturated bonds, halogen, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-CN$, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-NR^{12}R^{14}$, $-NR^{12}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{12}R^{14}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{14}R^{16}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{14}$, and $-S(=O)_2R^{12}$;

R^3 is C_1 - C_4 alkyl, wherein said C_1 - C_4 alkyl optionally contains one or two unsaturated bonds;

R^4 is C_1 - C_4 alkyl which may optionally contain one or two unsaturated bonds, $-OH$, $-CN$, NO_2 , $-OR^{15}$, $-NH_2$, $-NHR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, or $-NHC(=O)R^{18}$;

R^5 and R^6 are each independently H or methyl;

R^6 , R^7 , R^9 and R^{10} are H;

R^{11} is selected from C_1 - C_4 alkyl, $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, 4-(1-methylimidazole), $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-NH_2$, $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

each R^{12} , R^{14} , and R^{15} is independently selected from H, R^{16} , C_1 - C_4 alkyl, halogen, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)NH_2$, and $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, or R^{16} and R^{14} when in $-NR^{12}R^{14}$, may optionally be connected to form a 4 to 6 membered heterocycloalkyl or heteroaryl group, which heteroaryl group optionally comprises from 1 to 3 further hetero moieties selected from N, S, O and $-C(=O)$;

each R^{16} and R^{17} is independently selected from C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{14} aryl and 5-14 membered heteroaryl, wherein said heteroaryl comprises from one to three hetero moieties selected from O, S, $-C(=O)$, and N, and wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted with from one to three substituents selected from C_1 - C_4 alkyl optionally containing one or two unsaturated bonds, halogen, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)NH_2$, and $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$; and

n is an integer selected from zero, 1, 2, 3, 4, and 5;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The process of Claim 1 wherein said at least one process-related impurity is an oxygen-containing compound.

5. The process of Claim 10 wherein said alcohol and said water are present in a ratio of at least about 85:15.

6. The process of Claim 1 wherein said contacting is at elevated temperature and said recovering is at a temperature below ambient.

5 7. A process for preparing an azabicyclo[3.1.0]hexane compound comprising:

(a) contacting at elevated temperature a mixture of an azabicyclo[3.1.0]hexane compound and at least one process-related impurity, with a solvent comprising ethanol;

(b) cooling the product of (a) to below ambient temperature;

10 (c) recovering said azabicyclo[3.1.0]hexane compound from the product of (b)

wherein said process-related impurity is present in said recovered azabicyclo[3.1.0]hexane compound at a reduced concentration.

8. The process of Claim 13 wherein said elevated temperature is at or about 15 reflux temperature.

9. The process of Claim 13 wherein said solvent further comprises water.

10. The process of Claim 14 wherein said ethanol:water ratio is about 90:10 to about 99:1.

11. The process of Claim 13 wherein step (a) further comprises agitating said 20 mixture.

12. The process of Claim 17 wherein said recovering step (c) comprises filtering the product of step (b) to obtain solids comprising said azabicyclo[3.1.0]hexane compound.

13. The process of Claim 18 wherein said recovering step (c) further comprises washing said solids with additional solvent comprising ethanol.

14. The process of Claim 19 wherein said recovering step (c) further comprises 25 drying said washed solids at elevated temperature.

15. A process for preparing an azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound for therapeutic use comprising:

30 (a) contacting a mixture of an azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound having THF at a first concentration, with a solvent comprising ethanol and optionally water;

(b) heating the product of step (a) to reflux optionally with agitation;

(c) granulating the product of step (b) at a temperature below ambient; and

35 (d) recovering said azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound from the product of step (c), said recovered azabicyclo[3.1.0]hexane salt compound being in solids form and having THF at a reduced concentration compatible with therapeutic use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003158

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/087898 A1 (MCHARDY STANTON F ET AL) 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application example 8	1,2,4,7, 8,11
X	GB 948 730 A (WELLCONE FOUND) 5 February 1964 (1964-02-05) example 41	1,2,4, 6-8
X	US 4 231 935 A (FANSHAW WILLIAM J ET AL) 4 November 1980 (1980-11-04) examples 1,18	1,2,4, 6-8, 11-13

☐ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another, citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline 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.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 2004

Date of mailing of the international search report

30/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 2000 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Gregoire, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003158

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
			WO	03035622 A1	01-05-2003
GB 948730	A	05-02-1964	NONE		
US 4231935	A	04-11-1980	US	4131611 A	26-12-1978
			US	4196120 A	01-04-1980
			AR	220684 A1	28-11-1980
			AR	227507 A1	15-11-1982
			AT	367037 B	25-05-1982
			AT	367036 B	25-05-1982
			AT	661577 A	15-10-1981
			AU	519620 B2	17-12-1981
			AU	2844177 A	08-03-1979
			BE	858683 A1	14-03-1978
			CA	1124721 A1	01-06-1982
			CH	637931 A5	31-08-1983
			CH	637929 A5	31-08-1983
			DD	133943 A5	31-01-1979
			DE	2740562 A1	23-03-1978
			DK	407577 A ,B,	16-03-1978
			DK	438480 A	16-10-1980
			DK	438580 A	16-10-1980
			ES	462388 A1	16-07-1979
			FR	2375212 A1	21-07-1978
			GR	72713 A1	01-12-1983
			HU	177531 B	28-11-1981
			JP	61171443 A	02-08-1986
			JP	1364911 C	09-02-1987
			JP	53037656 A	06-04-1978
			JP	61029341 B	05-07-1986
			NL	7709691 A ,B,	17-03-1978
			PL	200831 A1	11-02-1980
			SE	435384 B	24-09-1984
			SE	7710367 A	16-03-1978
			SE	452610 B	07-12-1987
			SE	8203437 A	03-06-1982
			SU	786891 A3	07-12-1980
			YU	188582 A1	20-03-1985
			YU	217477 A1	21-01-1983
			AT	288280 A	15-10-1981
			GB	1590903 A	10-06-1981
			IE	46235 B1	06-04-1983
			PL	115879 B1	30-05-1981

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE
AZABICICLO[3.1.0]HEXANO

Campo de la Invención

5

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano por el que se obtiene una reducción de impurezas, impurezas especialmente relacionadas con el procedimiento, por ejemplo de éteres.

10

Antecedentes de la invención

Los compuestos de azabíciclo[3.1.0]hexano tienen su uso como productos farmacéuticos. Por ejemplo, los derivados de 3-azabíciclo[3.1.0]hexano pueden unirse a receptores opiáceos tales como los receptores opioides μ , κ y δ . Esta capacidad los hace útiles en el tratamiento de enfermedades moduladas por receptores opiáceos tales como síndrome de intestino irritable, estreñimiento, náuseas, vómitos; e incluyendo dermatosis pruriginosa tales como dermatitis alérgica y atópica en animales y seres humanos. Los compuestos que se unen a receptores opiáceos también se han indicado para el tratamiento de trastornos alimenticios, sobredosis opiáceas, depresión, adicción y dependencia al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, choque, aplopejía, daño espinal y traumatismo craneal.

20

Los derivados de 3-azabíciclo[3.1.0]hexano, su síntesis y su uso como derivados opioides, se describen en el documento WO 00/39089 y la solicitud de patente de EE.UU. N°. de serie 10/278142, presentada el 22 de octubre de 2002 titulada "3-Azabíciclo[3.1.0]hexano Derivatives".

25

La fabricación de compuestos de azabíciclo[3.1.0]hexano para su uso farmacéutico típicamente implica la formación de una sal relacionada. Frecuentemente, sin embargo, se crea una suspensión no deseada de gotitas finas de aceite durante la fabricación que se adhiere al recipiente, causando la interrupción de las operaciones que pueden ser particularmente pesadas a gran escala, la síntesis a granel de tales compuestos. Para mejorar esto está el uso de disolventes escogidos tales como tetrahidrofurano (THF) como un medio en el que ocurre la síntesis de la sal. Mientras que el THF repara el problema del aceite y la adhesión, a menudo se conserva con el producto de azabíciclohexano final -por arraste, por ejemplo- a niveles que no son aceptables en un proceso para su uso clínico. Los esfuerzos para reducir la cantidad de THF, y otras impurezas relacionadas de hecho con el procedimiento, a

35

partir del compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano, se han encontrado sólo con éxito parcial, por ejemplo, por secado al vacío empleando un tamaño de partícula más pequeño.

Así hay una necesidad de un procedimiento para preparar un compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano que tenga menos reducidas —particularmente las impurezas relacionadas con el procedimiento tales como THF y similares— en cantidades suficientes como para permitir su uso clínico, sin romper la forma de sal a base libre y sin añadir etapas excesivas a la preparación.

10 Sumario de la Invención

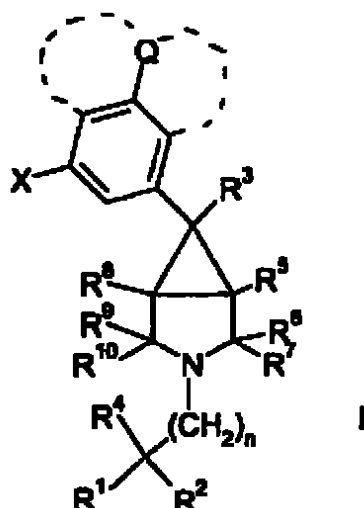
La invención se refiere a un procedimiento tal para preparar un compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano que tenga menos impurezas. El procedimiento comprende poner en contacto una mezcla que contiene un compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano y al menos una impureza relacionada con el procedimiento en una primera concentración con un alcohol; y recuperar de dicha mezcla dicho compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano teniendo dicha al menos una impureza relacionada con el procedimiento a una segunda concentración, siendo menos dicha segunda concentración que la dicha primera concentración. En una realización particular, una impureza polar es THF; preferiblemente la segunda concentración, de post-procesamiento, es aceptable para su uso clínico. Un azabíciclo[3.1.0]hexano preferido es un compuesto de 3-azabíciclo[3.1.0]hexano.

25 Descripción detallada de la invención

Compuesto de azabíciclo[3.1.0]hexano:

El término azabíciclo[3.1.0]hexano indica compuestos entendidos por los expertos en la técnica. En la práctica, los compuestos de azabíciclo[3.1.0]hexano sometidos al presente procedimiento incluyen a los conocidos en la técnica. En una práctica preferida, el azabíciclo[3.1.0]hexano es un compuesto de 3-azabíciclo[3.1.0]hexano, ejemplos del cual se describen en la comúnmente asignada solicitud de patente de EE.UU. de número de serie 10/278142 transferida legalmente los contenidos de la cual se incorporan en este documento en su totalidad.

35 Sin limitación, un compuesto de 3-azabíciclo[3.1.0]hexano preferido útil en la presente invención tiene la fórmula I, a continuación:



en la que X es H, halógeno, -OH, -CN, alquilo -C₁-C₄ sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, o -O(alquilo C₁-C₄), en la que el alquilo -C₁-C₄ de -O(alquilo C₁-C₄) se sustituye opcionalmente con de uno a tres átomos de halógeno;

Q es halógeno, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -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)₂R¹¹;

o Q puede formar un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros con cualquier átomo de carbono adyacente al átomo de carbono al que se une, formando así un sistema de anillo fusionado bicíclico con el fenilo al que se une, en el que dicho heterocicloalquilo 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;

R¹ y R², con el carbono al que se unen, se conectan 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 opcionalmente se fusiona a un grupo arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros;

en el que dicho C₃-C₇ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-7 miembros formado por R¹ y R² puede cada uno opcionalmente sustituirse por de uno a tres grupos R¹², y dicho arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado puede cada uno sustituirse opcionalmente con de uno a seis grupos R¹², en el que los grupos R¹² se seleccionan

de R^{13} , R^{16} , alquilo $-C_1-C_4$ que contienen uno o dos enlaces no saturados, halógeno, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $-CN$, cicloalquilo $-C_3-C_6$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)R^{13}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ y $-S(=O)_2R^{13}$;

5 R^3 es alquilo $-C_1-C_4$, en el que dicho alquilo $-C_1-C_4$ contiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados;

R^4 es alquilo $-C_1-C_4$ que opcionalmente puede contener uno o dos enlaces no saturados, $-OH$, $-CN$, NO_2 , $-OR^{16}$, $-NH_2$, $-NHR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$ o $-NHC(=O)R^{16}$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H o metilo;

10 R^8 , R^7 , R^9 y R^{10} son H;

R^{11} se selecciona de alquilo $-C_1-C_4$, $-(\text{alquileo } C_1-C_4)-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $4-(1\text{-metilimidazol})$, $-(\text{alquileo } C_1-C_4)-NH_2$, $-(\text{alquileo } C_1-C_4)-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-(\text{alquileo } C_1-C_4)-N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

15 cada R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente de H, R^{16} , alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } -C_1-C_4)$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)OH$, $C(=O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)NH_2$ y $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o R^{13} y R^{14} cuando en $-NR^{13}R^{14}$, puede conectarse opcionalmente para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, grupo
20 heteroarilo que comprende opcionalmente de 1 a 3 restos hetero más seleccionados de N, S, O y $-C(=O)$;

25 cada R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4 , arilo C_6-C_{14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que dicho heteroarilo comprende de uno a tres restos hetero seleccionados de O, S, $-C(=O)$ y N, y en el que dicho arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_4 que contienen opcionalmente uno o dos enlaces no saturados, halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)NH_2$ y $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$; y

30 n es un número entero seleccionado de cero, 1, 2, 3, 4 y 5;

y para sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En una realización, el procedimiento de la invención implica compuestos de fórmula I en la que R^3 es metilo, etilo o propilo de cadena lineal. En otra realización, R^3 es metilo, etilo, isopropilo o propilo de cadena lineal. En una realización preferida, R^3 es etilo.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, R^4 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-(\text{alquileno } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-OH}$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, R^4 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$. En otra realización R^4 es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$. En una realización preferida, R^4 es $-\text{OH}$.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, Q es halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{H}$ o $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, Q es F, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{NHS}(=\text{O})_2(4\text{-}(1\text{-metilimidazol}))$. En otra realización, Q es F, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{NHS}(=\text{O})_2(4\text{-}(1\text{-metilimidazol}))$.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, X es H, F, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{CN}$. En otra realización, X es H, F, $-\text{OH}$ o $-\text{CN}$.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, Q es F, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{NHS}(=\text{O})_2(4\text{-}(1\text{-metilimidazol}))$ y X es H, F, $-\text{OH}$ o $-\text{CN}$.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, n es un número entero seleccionado de cero, uno, dos o tres. Preferiblemente, n es un número entero seleccionado de uno, dos o tres.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, R^1 y R^2 , con el carbono al que se unen, se conectan para formar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{12} .

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, R^1 y R^2 , con el carbono al que se unen, se conectan para formar un grupo ciclopentilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{12} . En una realización, el grupo ciclopentilo formado por R^1 y R^2 no se sustituye con un grupo R^{12} .

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, R^1 y R^2 , con el carbono al que se unen, se conectan para formar un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{12} . En una realización, el grupo ciclohexilo formado por R^1 y R^2 no se sustituye con un grupo R^{12} .

- En otra realización, en los compuestos de fórmula I, el anillo formado por R^1 y R^2 , por ejemplo un anillo ciclopentilo o ciclohexilo, se fusiona a un anillo de benceno, y el anillo formado por R^1 y R^2 y el anillo de benceno se sustituyen cada uno opcionalmente como se dice anteriormente. En una realización más específica, el
- 5 anillo de benceno y/o el anillo formado por R^1 y R^2 se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o dos grupos R^{12} . En una realización, el benceno no se sustituye con ningún grupo R^{12} . En otra realización más específica, R^1 y R^2 forman un grupo ciclohexilo, grupo ciclohexilo que se fusiona a un anillo de benceno, o R^1 y R^2 forman un grupo ciclopentilo, grupo ciclopentilo que se fusiona a un anillo de benceno.
- 10 En cualquier caso (ciclopentilo fusionado a benceno o ciclohexilo fusionado a benceno) dicho ciclopentilo o ciclohexilo y/o el anillo de benceno fusionado se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o dos R^{12} como se dice anteriormente. En otra realización, el grupo ciclohexilo o ciclopentilo que se fusiona al benceno no se sustituye con ningún grupo R^{12} .
- 15 En cada una de las realizaciones anteriormente mencionadas, cuando un sustituyente de R^{12} está presente, está en una realización un -CN o halógeno, por ejemplo un grupo fluoro.
- En otra realización, en los compuestos de fórmula I, cuando R^1 y R^2 forman un ciclohexilo o ciclopentilo, el ciclohexilo o ciclopentilo se fusionan opcionalmente a un
- 20 anillo de benceno, y R^3 es metilo, etilo, isopropilo o propilo de cadena lineal. En otra realización tal R^3 es metilo, etilo o propilo de cadena lineal. En una realización preferida, R^3 es etilo.
- En otra realización, en los compuestos de fórmula I, cuando R^1 y R^2 forman un ciclohexilo o ciclopentilo, el ciclohexilo o ciclopentilo se fusionan opcionalmente a un
- 25 anillo de benceno, y R^4 es -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂ o -NHC(=O)CH₃. En otra realización tal R^4 es -CN, -NO₂, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂ o -NHC(=O)CH₃. En otra realización tal R^4 es -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -O(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₁-C₄)-OH, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄). En una realización preferida, R^4 es -OH.
- 30 En otra realización, en los compuestos de fórmula I, cuando R^1 y R^2 forman un ciclohexilo o ciclopentilo, el ciclohexilo o ciclopentilo se fusionan opcionalmente a un anillo de benceno, y Q es F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ o -NHS(=O)₂(4-(1-metilimidazol)). En otra realización tal Q es
- 35 halógeno, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -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)₂R¹¹. En otra realización tal, Q es F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂CH₃, -NHS(=O)₂CH(CH₃)(CH₃), -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ o -NHS(=O)₂(4-(1-metilimidazol)).

En otra realización de la invención, cuando R¹ y R² forman un ciclohexilo o ciclopentilo, el ciclohexilo o ciclopentilo se fusionan opcionalmente a un anillo de benceno, y X es H, F, -OH, -C(=O)NH₂ o -CN. En otra realización tal, X es H, F, -OH o -CN.

En otra realización, cuando R¹ y R² forman un ciclohexilo o ciclopentilo, el ciclohexilo o ciclopentilo se fusionan opcionalmente a un anillo de benceno, Q es F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ o -NHS(=O)₂(4-1-metilimidazol)) y X es H, F, -OH o -CN.

En otra realización, cuando R¹ y R² forman un ciclohexilo o ciclopentilo, el ciclohexilo o ciclopentilo se fusionan opcionalmente a un anillo de benceno, y n es un número entero seleccionado de uno, dos y tres. En otra realización tal, n es un número entero seleccionado de uno, dos y tres, y Q es halógeno, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -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)₂R¹¹.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I, R⁵ y R⁸ son ambos hidrógeno.

Sin limitación, los ejemplos de los compuestos de fórmula I objeto del procedimiento de la presente invención incluyen:

Exo-N-(3-[6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metanosulfonamida;

Exo-N-(3-[6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciclopentil)-propil]-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)-metanosulfonamida;

Exo-1-(3-[6-(3,5-difluoro-fenil)-6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil)-ciclohexanol;

Exo-3-[6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamida;

(3-[6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-amida del ácido exo-2-metoxi-etanosulfónico;

Exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluoro-benzamida;

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

*{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amida del ácido *exo-2*-metoxi-etanosulfónico;*

5 *{3-(6-Etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil}-amida del ácido *exo-2*-metoxi-etanosulfónico;*

Exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluoro-fenil}-metanosulfonamida;

10 *Exo-N-{3-[6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluoro-fenil}-metanosulfonamida;*

*{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amida del ácido *exo-1*-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;*

Exo-3-(6-etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamida;

15 *{3-(6-Etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil}-amida del ácido *exo-1*-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;*

Exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluoro-benzamida;

*(3-[6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-amida del ácido *exo-1*-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;*

20 *Exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenol;*

Exo-2-[6-etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-indan-2-ol; y

Exo-3-(6-etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 *Citrato de *exo-N*-(3-[6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metanosulfonamida;*

Exo-N-(3-[6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciclopentil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metanosulfonamida;

Exo-1-{3-[6-(3,5-difluoro-fenil)-6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciclohexanol;

30 *Exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamida;*

*(3-[6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-amida del ácido *exo-2*-metoxi-etanosulfónico;*

35 *(3-[6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-amida citrato del ácido *exo-2*-metoxi-etanosulfónico;*

- Exo-N*-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;
- Besilato de *exo-N*-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 *Exo-3*-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-benzamida;
- Tosilato de *exo-3*-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-benzamida;
- (3-(6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-amida del ácido *exo-1*-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- 10 (3-(6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-amida citrato del ácido *exo-1*-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- Exo-3*-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol;
- Citrato de *exo-3*-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol;
- 15 *Exo-3*-(6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-benzamida;
- Exo-N*-(3-(6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-metanosulfonamida;
- 20 Mesilato de *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-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamida;
- Citrato de *exo-3*-(6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamida;
- 25 (3-(6-Etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-amida del ácido *exo-2*-metoxi-etanosulfónico;
- Exo-N*-(3-(6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;
- 30 (3-(6-Etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-amida del ácido *exo-1*-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- Exo-2*-(6-etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-indan-2-ol;
- (3-(6-Etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-amida del ácido *exo-2*-metoxi-etanosulfónico;
- 35 *Exo-3*-(6-etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamida;

[3-(6-Etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amida del ácido *exo*-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico; y

Exo-3-(6-etil-3-indan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol.

Compuestos preferidos de fórmula I de la invención son:

5 *Exo*-N-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-metanosulfonamida;

Exo-N-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-metanosulfonamida citrato;

10 *Exo*-N-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciclopentil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-metanosulfonamida;

Exo-N-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;

Besilato de *exo*-N-(3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;

15 *Exo*-3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-benzamida;

Tosilato de *exo*-3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluoro-benzamida;

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

Mesilato de *exo*-N-(3-(6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-metanosulfonamida;

[3-(6-Etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amida del ácido *exo*-2-metoxi-etanosulfónico;

25 (3-(6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil)-amida del ácido *exo*-2-metoxi-etanosulfónico;

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

30 Citrato de *exo*-3-(6-etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamida;

Exo-3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol;

Exo-3-(6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol citrato;

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

- Exo-3-[6-etil-3-[2-(2-hidroxi-indan-2-il)-etil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamida;**
- {3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amida del ácido (+/-)-exo-2-metoxi-etanosulfónico;**
- 5 **(+)-exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;**
- (-)-exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;**
- 10 **Exo-3-[3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-6-propil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamida;**
- Exo-3-[3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-6-propil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamida;**
- Exo-N-{3-[3-[3-(1-ciano-ciclohexil)-propil]-6-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;**
- 15 **{3-[3-(2-Hidroxi-indan-2-ilmetil)-6-propil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amida del ácido exo-2-metoxi-etanosulfónico;**
- Exo-N-{3-[3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-6-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metanosulfonamida;**
- (3-[3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-6-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-amida del ácido exo-2-metoxi-etanosulfónico;**
- 20 **Exo-N-{3-[6-etil-3-(cis-1-hidroxi-3-fenil-ciclobutilmetil)-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]-benzamida;**
- 25 **{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amida del ácido exo-etanosulfónico; y**
- (3-[6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-amida del ácido exo-etanosulfónico;**
- 30 **y, de los compuestos anteriores que no son formas de sal, sales farmacéuticamente aceptables de la misma.**

El término "alquilo" como se usa en este documento a no ser que se indique de otra manera incluye radicales hidrocarburo monovalente saturado que tienen restos lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en este documento a no ser que se indique de otra manera incluye restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos en los que alquilo es como se define anteriormente. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 5 El término "arilo" como se usa en este documento a no ser que se indique de otra manera incluye a un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo, naftilo, indenilo y fluorenilo.

- El término "heteroarilo" como se usa en este documento a no ser que se indique de otra manera se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N), preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en el que al menos un anillo del grupo es aromático, es un grupo "heteroarilo". Los grupos heteroarilo de esta invención pueden también incluir sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridacinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, piracinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolicinilo, eftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirollopirimidinilo y azaindolilo.
- 10
- 15
- 20

- Los grupos precedentes, como se deriva de los compuestos catalogados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Los términos que se refieren a los grupos también abarcan todos los tautómeros posibles.
- 25

- Pueden obtenerse sales de compuestos de fórmula I formando sales con cualquier grupo ácido o básico presente en un compuesto de fórmula I. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales de ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido di-p-toluoil-tartárico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido iodhídrico, ácido mandélico, sodio, potasio, magnesio, calcio y litio.
- 30

En una práctica preferida, los compuestos de fórmula I objeto de la invención están en forma de sal.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y por lo tanto pueden ocurrir en diferentes configuraciones enantiómeras y otras estereoisómeras.

- 5 Los azabicyclohexanos objeto del procedimiento inventivo incluyen a todos los enantiómeros, diastereoisómeros y otros estereoisómeros de tales compuestos de fórmula I, así como mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos.

Impurezas:

10

- El presente procedimiento reduce impurezas en la preparación de compuestos de azabicyclohexano. El uso del plural y el singular en este documento en cuanto a impurezas y otros es intercambiable. La "impureza relacionada con al menos un procedimiento" y similares tal como se usan en este documento incluyen aquellas
- 15 impurezas apreciadas por el experto en la técnica como asociadas con la síntesis de compuestos de azabicyclo[3.1.0]hexano, compuestos de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano en particular. Estos típicamente incluyen sin limitación impurezas polares tales como compuestos que contienen oxígeno y azufre y similares. Una impureza particular objeto del presente procedimiento son los éteres, especialmente THF como se
- 20 menciona anteriormente; o impurezas relacionadas con el procedimiento que tienen otro resto éter, por ejemplo, un metil éter. Otras impurezas incluyen el residuo de otros disolventes usados en el procedimiento de la fabricación, por ejemplo, 2-propanol de vez en cuando. Otras impurezas todavía objeto de la invención son las asociadas con azabicyclo[3.1.0]hexanos como productos secundarios polares de reacción. La práctica
- 25 de la presente invención reduce la cantidad de impureza a partir de una primera concentración a una segunda concentración, más baja, por ejemplo, una reducción en la concentración de THF de una que no es clínicamente aceptable a una que lo es.

- El procedimiento de la invención comprende poner en contacto una mezcla que contiene dicho azabicyclo[3.1.0]hexano y dicha impureza relacionada con el
- 30 procedimiento con un disolvente que comprende un alcohol, tal como alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol, etanol, propanol (por ejemplo, 2-propanol). En una primera realización preferida, dicho alcohol es etanol, más preferiblemente etanol absoluto; esta primera realización es especialmente útil cuando dicha impureza relacionada con el procedimiento es THF. En una segunda realización preferida, dicho
- 35 alcohol es metanol; esta segunda realización es especialmente útil cuando dicha

impureza relacionada con el procedimiento tiene un resto éter tal como un resto metil éter. En otra realización, el disolvente comprende alcohol como se menciona anteriormente y agua, preferiblemente en una relación alcohol:agua (volumen/volumen, v/v) de al menos aproximadamente 85:15, más preferiblemente al menos aproximadamente 90:10; todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 95:5. Se contemplan variaciones sobre esta práctica como dentro del ámbito de la invención y se entenderán como tal por el experto en la técnica. Por ejemplo, el contacto puede hacerse en cascada; o pueden emplearse múltiples etapas de contacto usando por ejemplo el producto generado por el procedimiento, exponiendo así la mezcla que contiene azabicyclo[3.1.0]hexano a ciclación repetida a través del procedimiento con reducciones conmensuradas de la impureza.

La constitución del disolvente también puede variar dentro de los parámetros mencionados anteriormente, así puede usarse alcohol en una cascada o ciclo y puede usarse un disolvente alcohol:agua en otro, con permutaciones y combinaciones inversas y distintas que están dentro del ámbito operacional. Mientras que el contacto puede ocurrir en un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 82°C, se realiza preferiblemente a temperatura elevada, es decir, mayor que la temperatura ambiente (> - 25 °C.); en una práctica particularmente preferida, el contacto es a una temperatura de reflujo, por ejemplo la temperatura de reflujo para la práctica de disolvente de etanol es ~72 °C; para metanol, la temperatura de reflujo es de 66°C.

Cuantitativamente, el volumen de disolvente (por ejemplo, alcohol) en la mezcla azabicyclo[3.1.0]hexano/impureza usado en el procedimiento es suficiente para generar una mezcla; sin limitación, se usan típicamente hasta aproximadamente 12 volúmenes de disolvente (por ejemplo, alcohol) por unidad de volumen de mezcla de azabicyclo[3.1.0]hexano/impureza; preferiblemente, se usan aproximadamente de 8 a aproximadamente 12 volúmenes; más preferiblemente, aproximadamente 10 volúmenes de mezcla de disolvente para cada volumen de azabicyclo[3.1.0]hexano/impureza que se va a tratar.

El contacto es durante una cantidad de tiempo adecuada para reducir los niveles de impureza como se desee y depende en parte de los volúmenes y las concentraciones implicadas como se entenderá por el experto en la técnica; generalmente, para cantidades a granel (por ejemplo > aproximadamente 1-10 Kg) el contacto es preferiblemente durante al menos aproximadamente 1 hora; más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas. El contacto

puede ser sin o (preferiblemente) con agitación, por ejemplo mediante un agitador u otro medio conocido en la técnica.

En una realización, la mezcla que contiene el compuesto de azabicio[3.1.0]hexano con una o más impurezas relacionadas con el procedimiento se combina con dicho disolvente, la mezcla que resulta después se calienta a por ejemplo la temperatura de reflujo durante un periodo de aproximadamente al menos 0,5 hora, preferiblemente aproximadamente 1 hora, con agitación. La recuperación puede llevarse a cabo por medios conocidos en la técnica, incluyendo sin limitación por ejemplo filtración, secado, granulación y similares.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos del presente procedimiento; no deben interpretarse como limitantes del alcance o la práctica de la misma.

Ejemplo 1

Este ejemplo demuestra una realización del procedimiento de la invención en la que un azabiciohexano que tiene al menos impureza de THF se mezcla con etanol absoluto a reflujo, se enfría y se filtra con los sólidos recuperados que tienen menos THF.

Se preparó un compuesto de sal de azabicio[3.1.0]hexano tal como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de número de serie 10/278142 y se aisló como granel bruto (1,5 kg; 82% de rendimiento; 97,7% de pureza). El análisis de purga y trampa indicó que este material tenía al menos las impurezas siguientes: 1,4% de THF; 0,6% de 2-propanol; y 0,4% de sustrato residual no reaccionado (polar). El secado posterior a 50°C hizo poco para eliminar estos materiales, especialmente los niveles de THF.

Se cargó un matraz de fondo redondo esterilizado de 22 litros con 1,5 kg del granel bruto de azabicio[3.1.0]hexano que se menciona anteriormente y 9 litros de etanol absoluto. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla después se enfrió a 10°C y se granuló durante 1 hora. A continuación, los sólidos se filtraron y se lavaron con 1 litro de etanol absoluto frío, después se secaron al vacío a 50°C durante una noche. Los sólidos después se colaron a mano con una luz de malla de 18. Esto dió como resultado el aislamiento de 1,4 kg (75,6% de rendimiento) de azabicio[3.1.0]hexano. El análisis de purga y trampa mostró 0,15% de THF; 0,08% de 2-propanol; 0,13% de sustrato residual no reaccionado; y 0,05% de etanol.

Así en la práctica de la invención, la impureza de THF se redujo del 1,4% al 0,15%; el 2-propanol se redujo de 0,6% al 0,08%; y el sustrato residual no reaccionado se redujo del 0,4% al 0,13%. La pureza total también se elevó del 97,7% al 99,1%.

El rendimiento fue de 75,6%.

5

Ejemplo 2

Este ejemplo demuestra otra realización del procedimiento de la invención que usa múltiples ciclos en el que un azabicyclo[3.1.0]hexano que tiene al menos impureza de THF se mezcla con etanol:agua a reflujo (relación etanol:agua = 95:5), se enfría y se
10 filtra con los sólidos recuperados que tienen menos THF.

Se preparó un compuesto de sal de azabicyclo[3.1.0]hexano tal como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de número de serie 10/278142 y se aisló como granel bruto (3,03 Kg; 76% de rendimiento; 94% de pureza). El análisis de purga y trampa indicó que este material tenía al menos las impurezas siguientes: 1,5% de
15 THF; 0,9% de 2-propanol; 1,3% de sustrato residual no reaccionado; y dos impurezas adicionales polares denominadas MP al 1,2% y LP al 1,8%. (La impureza MP era más polar que la de LP).

Este granel bruto se sometió al mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El análisis de purga y trampa mostró 0,08% de THF; 0,0% de 2-propanol; 0,4% de
20 sustrato residual no reaccionado; 0,3% de impureza de MP; y 0,4% de impureza de LP. La pureza total de este primer producto de ciclo era del 98,9%.

El producto resultante de este primer ciclo (pureza del 98,9%) después se sometió a un segundo ciclo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El análisis de purga y trampa mostró 0% de THF; 0% de 2-propanol; 0,3% de sustrato
25 residual no reaccionado; <0,1% de impureza MP; y 0,3% de impureza LP. La pureza total de este segundo producto de ciclo era del 99%.

El producto resultante de este segundo ciclo (99% de pureza) después se sometió a un tercer ciclo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 excepto por el hecho de que en vez del etanol absoluto, se usó un disolvente etanol:agua (relación
30 etanol:agua= 95:5) El análisis de purga y trampa mostró 0% de THF; 0% de 2-propanol; <0,05% de sustrato residual no reaccionado; 0% de impureza MP; y 0,09% de impureza LP. La pureza total de este tercer producto de ciclo fue 99,8%.

Todos los porcentajes materiales en los Ejemplos 1 y 2 eran por análisis HPLC de fase inversa de gradiente.

35

Ejemplo 3

Este ejemplo demuestra otra realización del procedimiento de la invención en la que un azabicyclo[3.1.0]hexano que tiene una impureza relacionada con el procedimiento que comprende un resto de metil éter se mezcla con metanol a reflujo, se enfría y se filtra con los sólidos que tienen menos de dicha impureza.

Se preparó un compuesto de sal de azabicyclo[3.1.0]hexano tal como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de número de serie 10/278142 y se aisló como granel bruto (5,7 kg; 76% de rendimiento). Se identificó una impureza relacionada con el procedimiento que contenía un resto de metil éter en el granel bruto y se encontró mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) que estaba presente en un 1,6-1,8%.

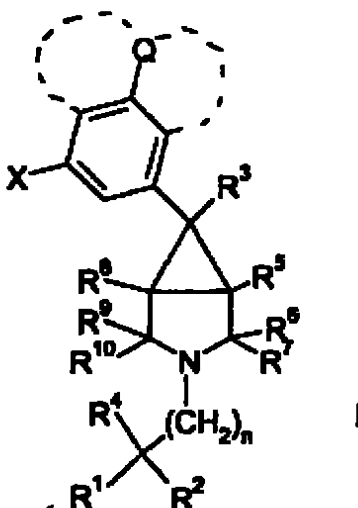
Se cargaron en los 5,7 kg (1 volumen) de granel bruto 6 volúmenes de metanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo, y se mantuvo así mientras se agitaba durante 1 hora. La mezcla después se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró para aislar a los sólidos. La torta de filtro se lavó con metanol frío, después se secó. Los sólidos secados pesaban 4,7 kg (82% de recuperación en masa). El análisis de HPLC mostró que dicho nivel de impureza era de 0,25-0,26%, por debajo del nivel de 1,6-1,8% inicial. No se detectaron disolventes residuales.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano que tiene menos impurezas que comprende poner en contacto una mezcla que
 5 contiene un compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano y al menos una impureza relacionada con el procedimiento en una primera concentración con un alcohol; y recuperar de dicha mezcla dicho compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano, teniendo dicha al menos una impureza relacionada con el procedimiento a una segunda
 10 concentración, siendo menor dicha segunda concentración que dicha primera concentración.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano es un compuesto de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

15 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano tiene la fórmula:



en la que X es H, halógeno, -OH, -CN, alquilo -C₁-C₄ sustituido con de uno a tres átomos de halógeno, o -O(alquilo C₁-C₄), en la que el alquilo -C₁-C₄ de -O(alquilo
 20 C₁-C₄) se sustituye opcionalmente con de uno a tres átomos de halógeno;

Q es halógeno, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -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)₂R¹¹;

o Q puede formar un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó 6
 25 miembros con cualquier átomo de carbono adyacente al átomo de carbono al que se

une, formando así un sistema de anillo fusionado bicíclico con el fenilo al que se une, en el que dicho heterocicloalquilo 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;

5 R^1 y R^2 , con el carbono al que se unen, se conectan para formar un cicloalquilo C_3-C_7 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 opcionalmente se fusiona a un grupo arilo C_6-C_{14} o
10 heteroarilo de 5-14 miembros;

en el que dicho cicloalquilo C_3-C_7 o heterocicloalquilo de 4-7 miembros formado por R^1 y R^2 puede cada uno opcionalmente sustituirse por de uno a tres grupos R^{12} , y dicho arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado puede cada uno sustituirse
15 opcionalmente e independientemente con de uno a seis grupos R^{12} , en el que los grupos R^{12} se seleccionan de R^{13} , R^{16} , alquilo $-C_1-C_4$ que contienen uno o dos enlaces no saturados, halógeno, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $-CN$, cicloalquilo $-C_3-C_6$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)R^{13}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ y $-S(=O)_2R^{13}$;

R^3 es alquilo $-C_1-C_4$, en el que dicho alquilo C_1-C_4 contiene opcionalmente uno
20 o dos enlaces no saturados;

R^4 es alquilo $-C_1-C_4$ que opcionalmente puede contener uno o dos enlaces no saturados, $-OH$, $-CN$, NO_2 , $-OR^{16}$, $-NH_2$, $-NHR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$ o $-NHC(=O)R^{16}$;

R^5 y R^8 son cada uno independientemente H o metilo;

R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} son H;

25 R^{11} se selecciona de alquilo C_1-C_4 , $-(alquilenos\ C_1-C_4)-O-(alquilo\ C_1-C_4)$, 4-(1-metilimidazol), $-(alquilenos\ C_1-C_4)-NH_2$, $-(alquilenos\ C_1-C_4)-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-(alquilenos\ C_1-C_4)-N(alquilo\ C_1-C_4)(alquilo\ C_1-C_4)$;

cada R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente de H, R^{16} , alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)(alquilo\ C_1-C_4)$, $-O(alquilo\ C_1-C_4)$, $-S(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(=O)OH$, $C(=O)O(alquilo\ C_1-C_4)$, $-NHC(=O)(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(=O)NH_2$ y $-C(=O)N(alquilo\ C_1-C_4)(alquilo\ C_1-C_4)$, o R^{13} y R^{14} cuando en $-NR^{13}R^{14}$, puede conectarse opcionalmente
30 para formar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, grupo heteroarilo que comprende opcionalmente de 1 a 3 restos hetero más seleccionados de N, S, O y -C(=O);
35

cada R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que dicho heteroarilo comprende de uno a tres restos hetero seleccionados de O, S, -C(=O) y N, y en el que dicho arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ que contienen opcionalmente uno o dos enlaces no saturados, halógeno, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -O(alquilo C₁-C₄), -S(alquilo C₁-C₄), -CN, -NO₂, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂ y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄); y

10 n es un número entero seleccionado de cero, 1, 2, 3, 4 y 5;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha impureza relacionada con al menos un procedimiento es un compuesto que contiene oxígeno.

15 5. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho alcohol y dicha agua están presente en una relación de al menos aproximadamente 85:15.

20 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho contacto es a temperatura elevada y dicha recuperación es a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente.

7. Un procedimiento para preparar un compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano que comprende:

25 (a) poner en contacto a temperatura elevada una mezcla de un compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano y al menos una impureza relacionada con el procedimiento, con un disolvente que comprende etanol;

(b) enfriar el producto de (a) por debajo de la temperatura ambiente;

30 (c) recuperar dicho compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano del producto de (b)
en el que dicha impureza relacionada con el procedimiento está presente en dicho compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano recuperado en una concentración reducida.

35 8. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicha temperatura elevada es, o aproximadamente, la temperatura de reflujo.

9. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho disolvente además comprende agua.

5 10. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que dicha relación etanol:agua es aproximadamente 90:10 a aproximadamente 99:1.

11. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicha etapa (a) además comprende agitar dicha mezcla.

10

12. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicha etapa de recuperación (c) comprende filtrar del producto de la etapa (b) para obtener sólidos que comprenden dicho compuesto de azabicyclo[3.1.0]hexano.

15 13. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que dicha etapa de recuperación (c) además comprende lavar dichos sólidos con disolvente adicional que comprende etanol.

20 14. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que dicha etapa de recuperación (c) además comprende secar dichos sólidos lavados a temperatura elevada.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de sal de azabicyclo[3.1.0]hexano para uso terapéutico que comprende:

25 (a) poner en contacto una mezcla de un compuesto de sal de azabicyclo[3.1.0]hexano que tiene THF a una primera concentración, con un disolvente que comprende etanol y opcionalmente agua;

 (b) calentar el producto de la etapa (a) a reflujo opcionalmente con agitación;

30 (c) granular el producto de la etapa (b) en una temperatura por debajo de la temperatura ambiente;

 (d) recuperar dicho compuesto de sal de azabicyclo[3.1.0]hexano del producto de la etapa (c), estando dicho compuesto de sal de azabicyclo[3.1.0]hexano recuperado en forma de sólidos y teniendo THF a una concentración reducida compatible con su uso terapéutico.

35

Resumen de la descripción

Un procedimiento para preparar compuestos de azabicyclo[3.1.0]hexano que tienen menos impurezas relacionadas con el procedimiento, por ejemplo derivados de 5 3-azabicyclo[3.1.0]hexano que tienen niveles de impurezas etéricas reducidos, por ejemplo, se describe THF.

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.
P.O. Box 1027
St. Louis Missouri 63006
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 14 de septiembre de 2005, Departamento de Patentes
Pharmacia Global, St. Louis MO

Sello de Recibido 15 de septiembre de 2005, Pharmacia Departamento
sellado

Fecha de expedición: 08.09.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25810A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003158
Fecha de presentación internacional: 27.09.2004
Fecha de prioridad: 06.10.2003
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

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: PC25810A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003158

Fecha de presentación internacional: 27.09.2004

Fecha de prioridad: 06.10.2003

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).

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: 25.10.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 08.09.2005

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-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ 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)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 - 14 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 15 tal como se presentaron inicialmente

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

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ 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)).

- ☐ 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 3, 5, 9, 14-15
	No:	Reivindicaciones 1-2, 4, 6-8, 11-13
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003158

SECCIÓN V

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

1) Se ha referencia a los siguientes documentos:

- D1: US 2003/087898 A1 (MCHARDY STANTON F ET AL) 8 de mayo de 2003
D2: GB 948 730 A (WELLCOME FOUND) 5 de febrero de 1964
D3: US-A-4 231 935 (FANSHAW WILLIAM J ET AL) 4 de noviembre de 1980

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

La amplia definición “un compuesto azabíciclo[3.1.0]hexano” en las reivindicaciones independientes 1 y 7 desvirtúa la novedad de dichas reivindicaciones a la luz de D1-D3 (por ejemplo, el ejemplo 8 de D1 desvirtúa la novedad de las reivindicaciones 1, 2, 4, 7, 8 y 11 y el ejemplo 1 de D3 desvirtúa la novedad de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6-8, 11-13).

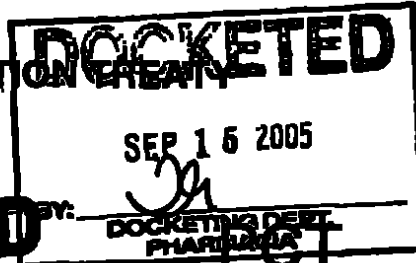
La presente solicitud por lo tanto no cumple con el Artículo 33(1) y (2) del PCT.

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

El documento D1 representa el estado de la técnica más cercano puesto que divulga la síntesis de los compuestos de la fórmula I. El problema técnico que presenta la presente solicitud es proporcionar un proceso de purificación para la preparación de los compuestos de fórmula I que tengan reducidas impurezas para permitir el uso clínico. D1 divulga tanto un paso de purificación mediante cromatografía tipo flash o un paso de purificación no específica. D2 y D3 divulgan la recristalización de un derivado de azabíciclo[3.1.0]hexano en alcohol (etanol, metanol, o isopropilalcohol) y por lo tanto la recristalización de los compuestos reivindicados en alcohol (etanol) no pueden considerarse inventivos. El paso de granulación divulgado en la reivindicación 15 pertenece a medio de recuperación muy bien conocido tal como lo manifiesta el solicitante en la página 13, línea 2-3.

No se puede identificar ninguna característica inventiva y distintiva con respecto al estado de la técnica en las presentes reivindicaciones y por ende no puede reconocerse un nivel inventivo para la presente solicitud.

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

SEP 14 2005

PHARMACIA
GLOBAL PATENT DEPT.
ST. LOUIS, MO

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

FULLER, Grover F. Jr.
Pfizer Inc.
P.O.Box 1027
St. Louis, Missouri 63008
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year)

08.09.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25810A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/003158

International filing date (day/month/year)
27.09.2004

Priority date (day/month/year)
08.10.2003

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/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary 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 2369 - 0 Tx: 623656 apmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2369-2469



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 PC25810A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/B2004/008158	International filing date (day/month/year) 27.09.2004	Priority date (day/month/year) 06.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D208/52		
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 38. 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 25.10.2004	Date of completion of this report 08.09.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel: +49 89 2369 - 0 Fax: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4488	Authorized Officer Gregoire, A Telephone No. +49 89 2369- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

 International application No.
PCT/IB2004/003158

Box No. 1 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

1-15 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/IB2004/003158

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	3, 5, 9, 14-15
	No: Claims	1-2, 4, 6-8, 11-13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/IB2004/003158

Re Item V

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

1) Reference is made to the following documents :

- D1: US 2003/087898 A1 (MCHARDY STANTON F ET AL) 8 May 2003 (2003-05-08)
- D2: GB 948 730 A (WELLCOME FOUND) 5 February 1964 (1964-02-05)
- D3: US-A-4 231 935 (FANSHAW WILLIAM J ET AL) 4 November 1980 (1980-11-04)

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

The broad definition "an azabicyclo[3.1.0]hexane compound" in Independent claims 1 and 7 renders said claims not novel in the light of D1-D3 (Example 8 of D1 for instance destroys the novelty of claims 1, 2, 4, 7, 8 and 11 and example 1 of D3 destroys the novelty of claims 1, 2, 4, 6-8, 11-13).

The present application thus do not comply with Art. 33(1) and (2) PCT.

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

D1 is the closest prior art since it discloses the synthesis of the compounds of formula I. The technical problem underlying the present application is the provision of a purification process for preparing the compounds of formula I having reduced impurities to permit clinical use.

D1 discloses either a purification step by flash chromatography or no specific purification step. D2 and D3 disclose the recrystallisation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivative in alcohol (ethanol, methanol or isopropylalcohol) so that recrystallisation of the compounds claimed in alcohol (ethanol) can not be regarded as inventive. The granulation step disclosed in claim 15 belongs to well-known recovery means as stated by the applicant p. 13 l. 2-3.

No inventive and distinguishing feature over the art can be identified in the present

70 69

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

International application No.

PCT/IB2004/003158

formulation of the claims so that an inventive step can not be acknowledged for the present application.

71 70



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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. X		()	()
-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:

abr. 15 de 2006.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 71

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 33239
	Solicitud internacional	IB2004/003158
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	913
	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

14 JUL 2006

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

jramos