



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-73837

54. TÍTULO "ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA
TAQUIQUININA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 209/44

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C.

27 JUL 2006

(FORMA P 10)

52

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073837- -00000-0000
Fec: 2006-07-27 17:28:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Cve: 376 FASINACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 84

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

27/08/06 ✓

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 128 East Lincoln Avenue,
Rahway, Estado de New Jersey 07065-
0907, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de
América.Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: BUNDA Jaime Lynn; DEVITA Robert J.; JIANG Jinlong y MILLS
Sander G.Dirección: 16 Van Horn Place, Holland, PA 18966; 681 Westfield Avenue,
Westfield, NJ 07090; 17 Clydesdale Road, Scotch Plains, NJ 07076 y 6 Karen
Court, Scotch Plains, NJ 07076.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/002149Fecha: 26/01/05Publicación Internacional No. WO 2005/073191 A1Fecha: 11/08/05

⑥

Título (54)

"ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA TAQUIQUININA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/44, A61K 31/4035, A61P 25/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

27/01/04
09/04/04

(31) Número de Solicitud

60/539,913
60/561,227

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 51.758Fecha: 10/07/06

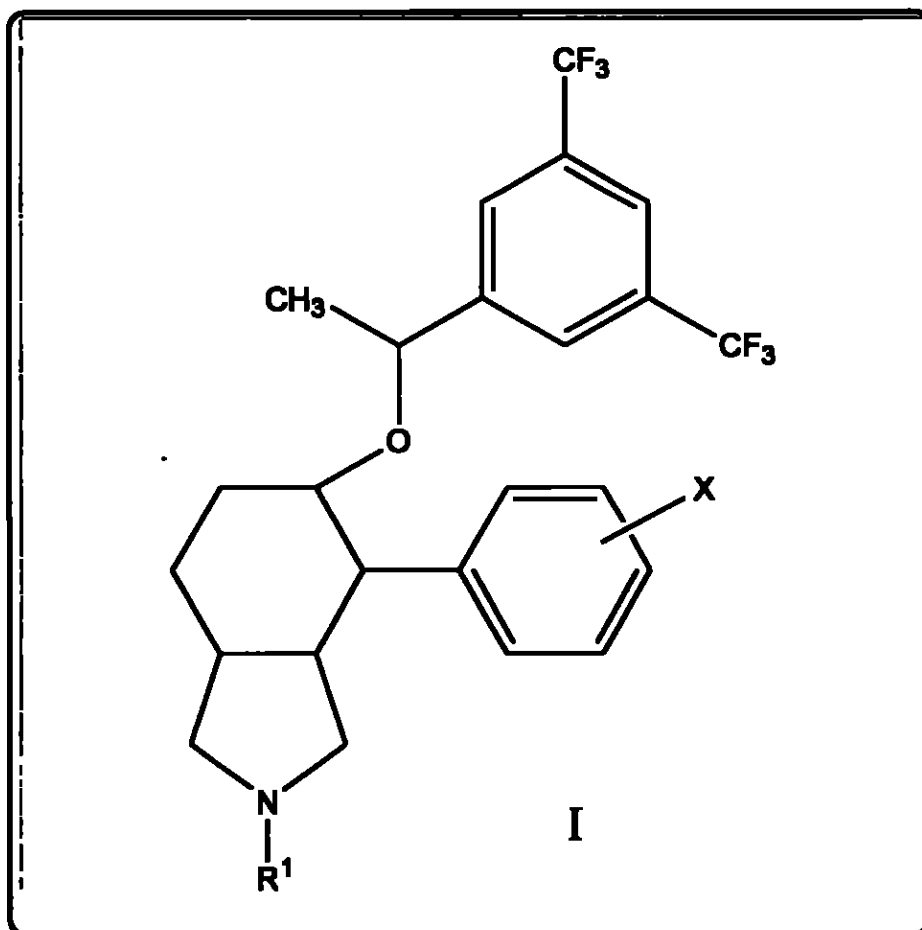
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 51,758
FECHA : JULIO 10 DE 2006

2
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073837- -00000-0000
Fec: 2006-07-27 17:28:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(I)
Cve: 378 FASINACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 84

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	452839/1	10/07/2006	4,945,000.00

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

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. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

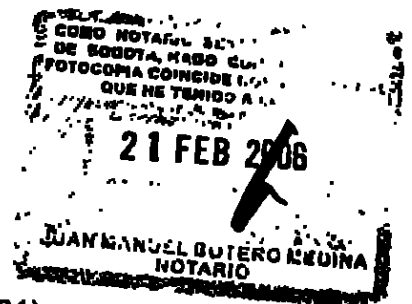
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1. Pais: **Estados Unidos de América**



Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

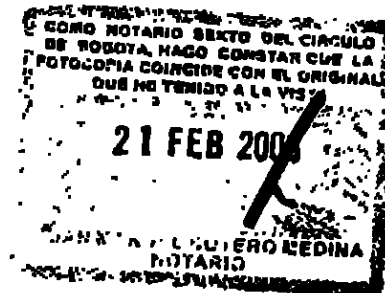
5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR TEXTO
JUN 26 OCT 26 P 10 58
JCC
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 56655
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUENTES DE INFORMACION

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS P.A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MINJUST CIA



6

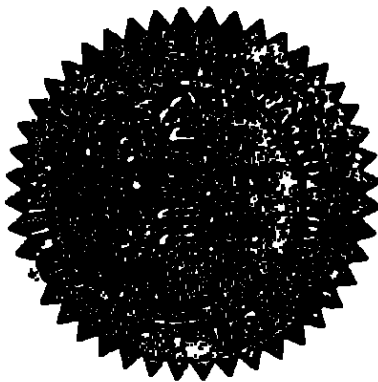
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

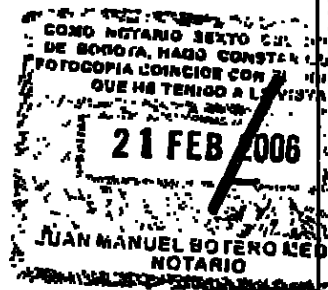
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



8

Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del Artículo 543 del decreto 410 de
1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of Article
543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designare, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, to submit to arbitrators, to
desist, to collect, to appeal and, ~~as complainants~~
further powers as may be required and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of
them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos olurgue a nombre
nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotto*
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2005
OK

X

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

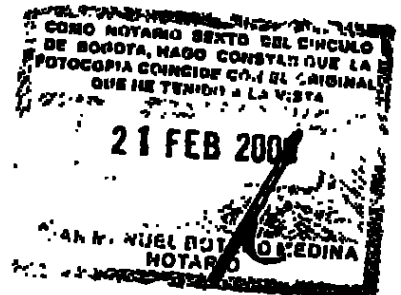
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de New Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotto,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.



Expediente No		06-073837	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ☒	7	☒
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: CONTIENE ARTS FINAL			

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21616Y	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/002149	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26/01/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 27/01/2004
Solicitante MERCK & CO., INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

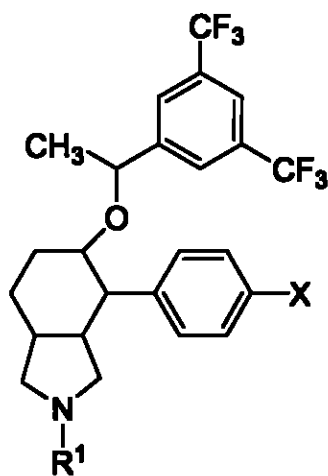
a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

- ☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☐ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

La presente invención se dirige a ciertos compuestos hidroisindolina de fórmula I los cuales son útiles como antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1), e inhibidores de taquiquinina y en particular de la sustancia P. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y el uso de los compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo émesis, incontinencia urinaria, depresión, y ansiedad.



I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US2005/002149
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D209/44 A61K31/4035 A61P25/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, Dato WPI Dato, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS,		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 97/14671 A (MERCK & CO., INC; FINKE, PAUL, E; MACCOSS, MALCOM; MEURER, LAURA, C; M) 24 de Abril de 1997 (1997-04-24) reivindicaciones 1, 25; ejemplos 158-165, 172	1-10
☐ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
8 de Junio de 2005	16/06/2005	
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Seymour, L	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/002149

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9714671	A	24-04-1997	
		AU 722883 B2	10-08-2000
		AU 1049797 A	07-05-1997
		AU 7463796 A	15-05-1997
		EP 0858444 A1	19-08-1998
		JP 2002534955 T	15-10-2002
		US 5932559 A	03-08-1999
		WO 9714671 A1	24-04-1997
		WO 9715305 A1	01-05-1997
		CA 2234913 A1	24-04-1997

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

Si
14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21616Y	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/002149	International filing date (day/month/year) 26/01/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/01/2004
Applicant MERCK & CO., INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

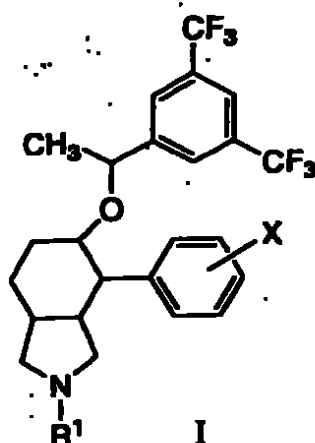
International application No.

PCT/US2005/002149

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

of formula I

The present invention is directed to certain hydroisoindoline compounds which are useful as neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonists, and inhibitors of tachykinin and in particular substance P. The invention is also concerned with pharmaceutical formulations comprising these compounds as active ingredients and the use of the compounds and their formulations in the treatment of certain disorders, including emesis, urinary incontinence, depression, and anxiety.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2005/002149

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/44 A61K31/4035 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/14671 A (MERCK & CO., INC; FINKE, PAUL, E; MACCOSS, MALCOM; MEURER, LAURA, C; M) 24 April 1997 (1997-04-24) claims 1,25; examples 158-165,172 	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2005

Date of mailing of the international search report

16/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/002149

17

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9714671	A	24-04-1997	
		AU 722883 B2	10-08-2000
		AU 1049797 A	07-05-1997
		AU 7463796 A	15-05-1997
		EP 0858444 A1	19-08-1998
		JP 2002534955 T	15-10-2002
		US 5932559 A	03-08-1999
		WO 9714671 A1	24-04-1997
		WO 9715305 A1	01-05-1997
		CA 2234913 A1	24-04-1997

20

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

11 de Agosto de 2005 (11.08.2005) ✓

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/073191 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/44 ✓
A61K 31/4035, A61P 25/00(74) Representante común: MERCK & CO., INC.: 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2005/002149 ✓

(22) Fecha de Registro Internacional:

26 de Enero de 2005 ✓
(26.01.2005)

(25) Idioma de registro:

INGLES

(26) Idioma de Publicación:

INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/539,913 27 de Enero de 2004 (27.01.2004) US ✓
60/561,227 9 de Abril de 2004 (09.04.2004) US(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US).

(72) Inventores: e

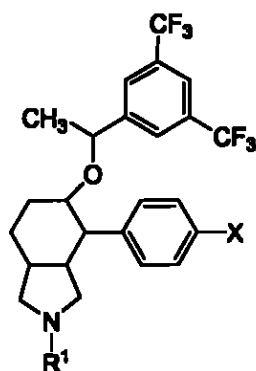
(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): BUNDA Jaime Lynn [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
DEVITA Robert J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). JIANG Jinlong [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
MILLS Sander G. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US).(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de protección nacional disponible): 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.(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de protección regional disponible):
patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente
europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para
modificar las reivindicaciones y ser publicada de
nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión
regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA TAQUIQUININA



I

(57) Resumen: La presente invención se dirige a ciertos compuestos hidroisoindolina de fórmula I los cuales son útiles como antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1), e inhibidores de taquiquinina y en particular de la sustancia P. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y el uso de los compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo náusea, incontinencia urinaria, depresión, y ansiedad.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/073191 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 209/44, A61K 31/4035, A61P 25/00**

(21) International Application Number:
PCT/US2005/002149

(22) International Filing Date: 26 January 2005 (26.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/539,913 27 January 2004 (27.01.2004) US
60/561,227 9 April 2004 (09.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUNDA, Jaime, Lynn [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). DEVITA, Robert, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). JIANG, Jindong [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MILLS, Sunder, G. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GII, 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, IL, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

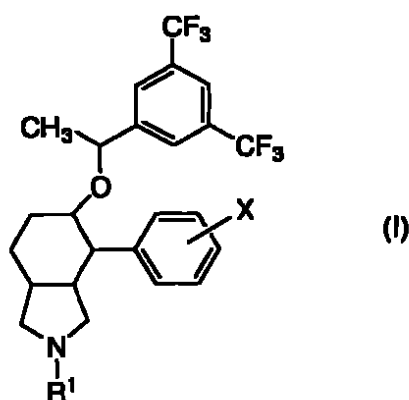
Published:

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

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: HYDROISOINDOLINE TACHYKININ RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to certain hydroisoindoline compounds of formula I which are useful as neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonists, and inhibitors of tachykinin and in particular substance P. The invention is also concerned with pharmaceutical formulations comprising these compounds as active ingredients and the use of the compounds and their formulations in the treatment of certain disorders, including emesis, urinary incontinence, depression, and anxiety.



De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regia 43bis.1)
------------------------------------	--

		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda hoja)
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/002149	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.01.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 27.01.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D209/44, A61K31/4035, A61P25/00		
Solicitante MERCK & CO., INC.		

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases del Reporte
- ☐ Casilla No. II Prioridad
- ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de ISA/US Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. No. +49-89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax No. +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Seymour, L. Teléfono No. +49 89 2399-8694
---	--

Forma PCT/ISA/237 (portada) (Enero de 2004)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración
- Novedad (N)

SI : Reivindicaciones 1-10

NO: Reivindicaciones
- Nivel inventivo (IS)

SI : Reivindicaciones 1-10

NO: Reivindicaciones
- Aplicabilidad industrial (IA)

SI : Reivindicaciones 1-10

NO: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Referencia Item V

Se hace referencia al documento siguiente: D1: WO 97/14671 A

El documento D1 que se considera como ser el arte anterior más próximo revela antagonistas del receptor NK-1 (reivindicación 25).

El objeto materia de la reivindicación 1 difiere de los compuestos de D1 (vea en particular los ejemplos 158-165, 172) en que el anillo del ciclohexano se fusiona con un anillo pirrolidino para formar el anillo hidroisoindolino.

El asunto-materia de las reivindicaciones presentes es por consiguiente nuevo (Artículo 33(2) PCT).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede considerarse como la provisión adicional de antagonistas del receptor NK-1 (ver la descripción presente, página 1, líneas 17-21).

D1 enseña la posibilidad de espiro condensación (pág. 321, línea 30), pero no de orto condensación, para formar un medio isoindol.

La solución propuesta a este problema en las reivindicaciones presentes se considera por consiguiente, como que involucra un paso inventivo (Artículo 33(3) PCT).

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2005/002149	International filing date (day/month/year) 26.01.2005	Priority date (day/month/year) 27.01.2004
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D209/44, A61K31/4035, A61P25/00

Applicant
MERCK & CO., INC.

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Seymour, L Telephone No. +49 89 2399-8694 
---	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2005/002149

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/002149

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reference is made to the following document:

D1: WO 97/14671 A

Document D1, which is regarded as being the closest prior art, discloses NK-1 receptor antagonists (claim 25).

The subject-matter of claim 1 differs from the compounds of D1 (see in particular examples 158-165, 172) in that the cyclohexane ring is fused with a pyrrolidine ring to form hydroisoindoline ring.

The subject-matter of the present claims is therefore new (Article 33(2) PCT).

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further NK-1 receptor antagonists (see present description, page 1, lines 17-21).

D1 teaches the possibility of spiro condensation (p. 321, line 30), but not of ortho condensation to form an isoindole moiety.

The solution to this problem proposed in the present claims is therefore considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

24

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 16 and 18 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 18(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 18(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 18(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

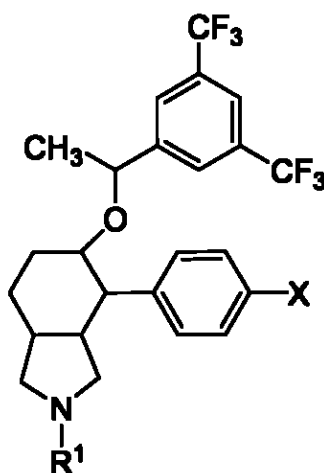
The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA TAQUIQUININA**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 La presente invención se dirige a ciertos compuestos hidroisoindolina de fórmula I los cuales son útiles como antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1), e inhibidores de taquiquinina y en particular de la sustancia P. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y el uso de los compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo

10 émesis, incontinencia urinaria, depresión, y ansiedad.

**I**

TÍTULO DE LA INVENCION

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA TAQUIQUININA

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sustancia P es un undecapéptido que se da en la naturaleza que pertenece a la familia de péptidos taquiquinina, llamándose así la última debido a su inmediata acción contráctil en el tejido muscular extravascular liso. Las taquiquininas se distinguen mediante una secuencia carboxiterminal conservada. Además de la sustancia P, las taquiquininas de mamíferos incluyen neuroquinina A y neuroquinina B. La nomenclatura actual designa los receptores para la sustancia P, neuroquinina A, y neuroquinina B como neuroquinina -1 (NK-1), neuroquinina -2 (NK-2), y neuroquinina -3 (NK-3), respectivamente.

Los antagonistas de taquiquinina, y en particular de la sustancia P, son útiles en el tratamiento de afecciones clínicas las cuales se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquiquinina, en particular sustancia P, que incluye trastornos del sistema nervioso central, nocicepción y dolor, trastornos gastrointestinales, trastornos de la función de la vejiga y enfermedades respiratorias.

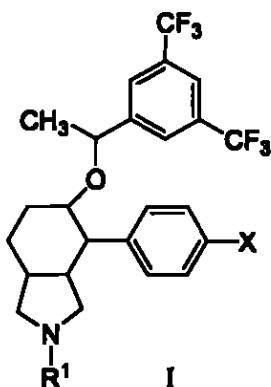
20 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a ciertos compuestos hidroisoindolina los cuales son útiles como receptores antagonistas neuroquinina-1 (NK-1), e inhibidores de taquiquinina y en particular la sustancia P. La invención está implicada también en formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y el uso de los compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo émesis, incontinencia urinaria, depresión, y ansiedad.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

30

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



en los que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

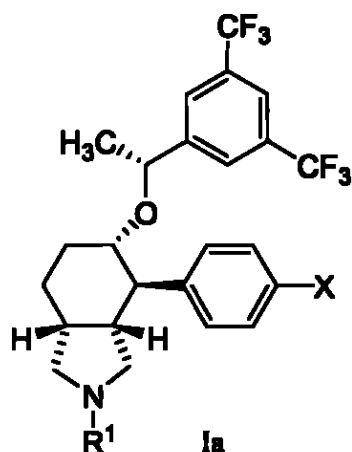
- (1) hidrógeno,
- 5 (2) alquilo C₁-6, el cual está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) ciclopentenona, la cual está insustituida o sustituida con hidroxilo, o metilo
- (4) -(CO)- alquilo C₁-6,
- (5) -(CO)-NH₂,
- 10 (6) -(CO)-NHalquilo C₁-6, y
- (7) -(CO)-N(alquilo C₁-6)(alquilo C₁-6);

X se selecciona independientemente del grupo que consta de:

- (1) hidrógeno,
- (2) flúor; y
- 15 (3) metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros individuales y diastereómeros individuales de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ia:

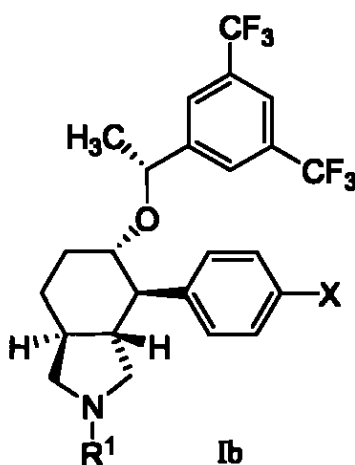


en el que R¹ y X se definen en el presente documento;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros individuales y diastereómeros individuales de los mismos.

5

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ib:



en los que R¹ y X se definen en el presente documento;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros y diastereómeros individuales de los mismos.

10

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R¹ se selecciona del grupo que consta de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₃, el cual es insustituido o sustituido con hidroxilo o fenilo,
- (3) ciclopent-2-en-1-ona, la cual está sustituida o insustituida con hidroxilo o metilo,

15

- (4) -(CO)-alquiloC₁₋₃,
- (5) -(CO)-NH₂,
- (6) -(CO)-NHalquiloC₁₋₃, y
- (7) -(CO)-N(alquiloC₁₋₃)(alquiloC₁₋₃).

5 Dentro de esta realización la presente invención incluye compuestos en los que R¹ se selecciona del grupo que consta de :

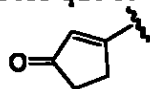
- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) 2-feniletilo,
- 10 (4) 2-hidroxietilo,
- (5) ciclopent-2-en-1-ona,
- (6) 5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,
- (7) 4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,
- (8) 2-metilciclopent-2-en-1-ona,
- 15 (9) acetilo,
- (10) acetamido,
- (11) metilo-acetamido, y
- (12) dimetilo-acetamido.

20 Adicionalmente en esta realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es hidrógeno.

También adicionalmente en esta realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es metilo, 2-feniletilo o 2-hidroxietilo.

También adicionalmente en esta realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es:

25



el cual está sustituido o insustituido con hidroxilo o metilo.

También adicionalmente en esta realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es, acetilo, acetamido, metilo-acetamido o dimetilo-acetamido.

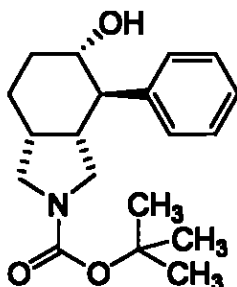
30 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es flúor. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es metilo.

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto el cual se selecciona del grupo que consta de los compuestos sujeto de los Ejemplos en el presente

documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y se pueden dar así como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, 5 mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico tal producirá independientemente dos isómeros ópticos y se desea que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en, mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de esta invención. La presente invención está 10 destinada a comprender todas las formas isoméricas tales para comprender todas las formas isoméricas tales de estos compuestos. La Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante modificación apropiada de la metodología descrita en el presente documento. Su estereoquímica 15 absoluta se puede determinar mediante la cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermedios cristalinos los cuales se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de tal forma que los enantiómeros individuales se aíslan. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales 20 como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida por la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización o cromatografía fraccional. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales que usan ácidos o bases puros. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir en los 25 enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos se puede separar también directamente por procedimientos cromatográficos que utilizan fases estacionarias quirales, procedimientos los cuales son bien conocidos en la técnica. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto se puede obtener mediante síntesis estereoselectiva que usa materiales o reactivos de partida ópticamente puros o reactivos de 30 configuración conocida mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Hay varios procedimientos aceptables de nombrar los compuestos que se discuten en el presente documento.



Por ejemplo, el compuesto anterior se puede llamar bien “(3aR,4R,5S,7aR) *terc*-butil-5-hidroxi-4-feniloctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato” o “*terc*-butil (3aR,4R,5S,7aR)-5-hidroxi-4-feniloctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato”. La estructura del núcleo se puede referir
 5 generalmente como compuestos octahidroisoindol, hexahidroisoindolina perhidroisoindolina, hidroisoindolina, o hidroisoindol.

Como se apreciará por aquellos de habilidad en la técnica, halo o halógeno como se usan en el presente documento se quiere que incluyan flúor, cloro, bromo y yodo. De forma similar, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6
 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de forma que alquilo C₁₋₈ incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, pentilo, y hexilo. Un grupo en cual se diseña de forma que está sustituido independientemente con sustituyentes puede estar sustituido independientemente con múltiples cantidades de tales sustituyentes.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de
 20 amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales en la forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden estar también en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primaria, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se dan de forma natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilamino-
 25 etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilo-morfolina, N-etilopiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina resinas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina,

trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen acético, bencensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isotiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, y similares. Particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, y ácidos tartáricos. Se entenderá que, como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos de la presente invención quieren incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplificando la invención es el uso de los compuestos descritos en los Ejemplos y en el presente documento. Los compuestos específicos en la presente invención incluyen un compuesto el cual se selecciona del grupo que consta de los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de afecciones clínicas las cuales se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquiquinina, en particular sustancia P. Así, por ejemplo, un exceso de actividad taquiquinina, y en particular sustancia P, está implicada en una variedad de trastornos del sistema nervioso central. Tales trastornos incluyen trastornos del humor, tales como depresión o más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos únicos episódicos o recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastornos de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del estrés que incluyen trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofrénicos, trastornos esquizoafectivos, trastornos de delirio, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos de división y trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones; delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo de Alzheimer, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debidas a la enfermedad del VIH, trauma en la cabeza, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, o debidas a etiologías múltiples; enfermedad de Parkinson y otros trastornos

de movimientos extrapiramidales tales como trastornos del movimiento debidos a medicación, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, akatisia aguda inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación; trastornos relacionados con sustancias que surgen por el uso de alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhaladores y propulsores de aerosol, nicotina, opioides, derivados de fenilglicidina, sedativos, hipnóticos, y ansiolíticos, los cuales trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abstinencia, delirio de intoxicación, delirio de abstinencia, demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down; enfermedades de desmielinización tales como MS y ALS y otros trastornos neuropatologicos tal como una neuropatía periférica, por ejemplo diabética y neuropatía inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debidos a daño cerebrovascular agudo o crónico tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

La actividad taquiquinina, y en particular de la sustancia P, también está implicada en nocicepción y dolor. Los compuestos de la presente invención serán por lo tanto de uso en la prevención o tratamiento de enfermedades y afecciones en las cuales predomina el dolor, incluyendo daño en los tejidos blandos y periférico, tales como traumatismo agudo, artrosis, artritis reumatoide, dolor músculoesquelético, particularmente tras traumatismo, dolor espinal, síndromes de dolor miofascial, dolor de cabeza, dolor por episiotomía, y quemaduras; dolor visceral y profundo, tal como dolor de corazón, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con daño nervioso y de la raíz, tal como dolor asociado con trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo, atrapamiento nervioso y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tics dolorosos, dolor facial atípico, dolor de la raíz del nervio, y aracnoiditis; dolor asociado con carcinoma, referido a menudo como dolor canceroso; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño de la médula espinal o del tallo cerebral; dolor de la región espinal de la espalda; ciática; espondilitis anquilosante, gota; y dolor de cicatrices.

Los antagonistas de la taquiquinina, y en particular de la sustancia P, pueden ser de uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente aquellas asociadas con exceso de secreción mucosa, tales como enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma, síndrome de sufrimiento

respiratorio en adultos, y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, fibrositis, artrosis, artritis reumatoide, pruritis y quemaduras solares; alergias tales como eczema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como el causado por hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, y similares; afecciones oftálmicas asociadas con proliferación celular tales como vitreoretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria, y otras dermatitis eczematoides. Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, pueden usarse también en el tratamiento de neoplasmas, incluyendo tumores de mama, neuroganglioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como el cáncer pulmonar de células pequeñas.

Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, pueden usarse también en el tratamiento de trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo trastornos inflamatorios y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, trastornos asociados con el control neuronal de vísceras, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y émesis, incluyendo émesis aguda, retardada o anticipatoria tal como émesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones virales o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, mareo, vértigo y enfermedad de Meniere, cirugía, migraña, variaciones en presión intracraneal, enfermedad gastroesofágica de reflujo, indigestión ácida, demasiada indulgencia con la comida o la bebida, acidez de estómago, pirosis o regurgitación, pirosis, por ejemplo, episódica, nocturna o inducida por la comida, y dispepsia.

Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, pueden usarse también en el tratamiento de una variedad de otras afecciones que incluyen trastornos somáticos relativos al estrés; distrofia simpática somática tal como síndrome hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos transplantados y trastornos relativos a potenciación inmune o supresión tal como lupus eritematoso sistémico; extravasación de plasma que resulta de la quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga, micción frecuente e incontinencia urinaria, incluyendo la prevención o tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de impulso de incontinencia urinaria, urgencia, y frecuencia; enfermedades fibrosas y del colágeno tales como escleroderma y fasciolosis eosinófila; trastornos del flujo sanguíneo causados mediante vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina de pecho, dolor de cabeza vascular, migraña y enfermedad de Reynaud; y dolor o nocicepción atribuible a o asociada con cualquiera de las siguientes afecciones, especialmente la transmisión del dolor en la migraña. Los

compuestos de la presente invención son también de valor en el tratamiento de una combinación de las afecciones anteriores, en particular en el tratamiento de dolor postoperatorio combinado y náusea y vómito postoperatorio.

- Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en la
- 5 prevención o el tratamiento de émesis, incluyendo émesis aguda, retardada o anticipatoria tal como émesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones virales o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, mareo, vértigo y enfermedad de Meniere, cirugía, migraña, y variaciones en presión intracraneal. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son opcionalmente de uso en combinación con otros agentes
- 10 antieméticos para la prevención de náusea y vómito agudos y retardados asociados con cursos iniciales y repetidos de quimioterapia del cáncer moderada o altamente emetogénica, que incluye altas dosis de cisplatino. Lo más especialmente, los compuestos de la presente invención son de uso en el tratamiento de émesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo aquellos rutinariamente usados en la quimioterapia del cáncer, y émesis inducida por otros
- 15 agentes farmacológicos, por ejemplo, rolipram. Los ejemplos de tales agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, compuestos de etiloneimina, alquilsulfonatos y otros compuestos con una acción alquilante tal como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purinas o pirimidinas; inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides vinca y derivados de podofilotoxina; y antibióticos
- 20 citotóxicos. Ejemplos particulares de agentes quimioterápicos se describen, por ejemplo, por D. J. Stewart en *Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances*, Eds. J. Kucharczyk y col, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991) páginas 177-203, especialmente la página 188. Los agentes quimioterapéuticos usados comúnmente incluyen
- 25 cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, procarbazina, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo [R. J. Gralla y col en *Cancer Treatment Reports* (1984) 68(1), 163-172]. Un aspecto adicional de la presente invención comprende el uso de un
- 30 compuesto de la presente invención para lograr un efecto cronobiológico (cambio de fase del ritmo circadiano) y aliviar los trastornos del ritmo circadiano en un mamífero. La presente invención se dirige adicionalmente al uso de un compuesto de la presente invención para bloquear los efectos del cambio de fase de la luz en un mamífero.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para potenciar o mejorar la

calidad del sueño igual que prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño en un mamífero. En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para potenciar o mejorar la calidad del sueño incrementando la eficiencia del sueño y aumentando la duración del sueño. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para prevenir y tratar

- 5 trastornos del sueño y alteraciones del sueño en un mamífero lo cual comprende la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención es útil para el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo Trastornos de Iniciación y Mantenimiento del Sueño (insomnios) ("TIMS") los cuales pueden surgir de causas psicofisiológicas, como una consecuencia de trastornos psiquiátricos (referidos
- 10 particularmente a ansiedad), a partir del uso y abuso de alcohol y drogas (particularmente durante los estados de abstinencia), aparición en la niñez de TIMS, mioclono nocturno, fibromialgia, dolor muscular, apnea del sueño y piernas inquietas y trastornos no específicos de REM como se ven en el envejecimiento.

- 15 Las realizaciones particularmente preferidas de la presente invención son el tratamiento de émesis, incontinencia urinaria, depresión o ansiedad por administración de los compuestos de la presente invención a un sujeto (humano o animal) en necesidad de tal tratamiento.

- 20 La presente invención se refiere a un procedimiento para la elaboración de un medicamento para antagonizar el efecto de la sustancia P en su sitio receptor o para el bloqueo de receptores de neuroquinina-1 en un mamífero que comprenden combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico. La presente invención se dirige adicionalmente a un procedimiento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fisiológico asociado con un exceso de taquiquininas en un mamífero que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

- 25 La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de trastornos fisiológicos asociados con un exceso de taquiquininas, especialmente sustancia P, procedimiento el cual comprende administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad reducida de un compuesto taquiquinina de la presente invención o una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Como se usa en el presente
- 30 documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir, mejorar, o eliminar bien los síntomas o bien la causa subyacente de las afecciones morbosas destacadas, en un sujeto (humano o animal) que sufre de esa afección o presente indicadores clínicos de la misma. El termino "prevención" o "prevenir" se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir, mejorar, o

eliminar el riesgo o probabilidad de aparición de las afecciones morbosas destacadas, en un sujeto (humano o animal) susceptible o predispuesto a esa afección.

Los compuestos de esta invención son útiles para antagonizar taquiquininas, en particular sustancia P en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, trastornos inflamatorios, dolor o migraña y asma en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Esta actividad se puede demostrar mediante los siguientes ensayos.

Expresión del Receptor en COS: para expresar el receptor humano clonado neuroquinina-1 (NK1R) transitoriamente en COS, el cDNA para el NK1R humano se clonó en el vector de expresión pCDM9 el cual se derivó a partir de pCDM8 (INVITROGEN) insertando el gen de resistencia a ampicilina (nucleótido 1973 a 2964 de BLUESCRIPT SK+) dentro del sitio Sac II. La transfección de 20 ug del plásmido de DNA en 10 millones de células COS se logró mediante electroporación en 800 ul de tampón de transfección (135 mM de NaCl, 1,2 mM de CaCl₂, 1,2 mM de MgCl₂, 2,4 mM de K₂HPO₄, 0,6 mM de KH₂PO₄, 10 mM de glucosa, 10 mM de HEPES pH 7,4) a 260 V y 950 uF usando el IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, CT). Las células se incubaron en 10% de suero fetal de ternero, 2 mM de glutamina, 100U/ml de penicilina-estreptomicina, y 90% de DMEM media (GIBCO, Grand Island, NY) en 5% de CO₂ a 37°C durante tres días antes del ensayo.

Expresión Estable en CHO: para establecer una línea celular estable que exprese el NK1R clonado humano, el cDNA se subclonó en el vector pRcCMV (INVITROGEN). Se logró transfección de 20 ug del plásmido de DNA en las células CHO mediante electroporación en 800 ul del tampón de transfección suplementado con 0,625 mg/ml de DNA de esperma Herring a 300 V y 950 uF usando el IBI GENEZAPPER (IBI). Las células transfectadas se incubaron en medio CHO [suero fetal de ternero al 10 %, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina, glutamina 2 mM, 1/500 hipoxantina-timidina (ATCC), 90% de medio IMDM (JRH BIOSCIENCES, Lenexa, KS), 0,7 mg/ml G418 (GIBCO)] en 5% CO₂ a 37°C hasta que las colonias fueron visibles. Cada colonia se separó y propagó. El clon celular con el número más alto de NK1R humanos se seleccionó para las aplicaciones subsiguientes tales como rastreo de fármacos.

Protocolo de Ensayo usando COS o CHO: el ensayo de unión a NK1R humano expresado bien en células COS o bien en células CHO se basa en el uso de sustancia P marcada con ¹²⁵I (125I-SP, de DU PONT, Boston, MA) como un ligando marcado radiactivamente el cual compite con la sustancia P no marcada o cualquier otro ligando para unir al NK1R humano. Los cultivos de células monocapa de células COS o CHO se disociaron mediante la disolución no esquemática (SPECIALTY MEDIA, Lavallette, NJ) y se resuspendieron en un volumen

apropiado del tampón de unión (50 mM Tris pH 7,5, 5 mM MnCl_2 , 150 mM NaCl, 0,04 mg/ml bacitracina, 0,004 mg/ml leupeptina, 0,2 mg/ml BSA, 0,01 mM fosforamidon) tal que 200 μl de la suspensión celular proporcionan la aparición de aproximadamente 10,000 cpm de ^{125}I -SP unido específicamente (aproximadamente 50.000 a 200.000 células). En el ensayo de unión, se añadieron 200 μl de células a un tubo que contiene 20 μl de 1,5 a 2,5 nM de ^{125}I -SP y 20 μl de sustancia P no marcada o algún otro compuesto de prueba. Los tubos de incubaron a 4°C o a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. La radioactividad se separó a partir de radioactividad no ligada por filtro GF/C (BRANDEL, Gaithersburg, MD) el cual se prehumedeció con polietilenoimina al 0,1 %. El filtro se lavó con 3 ml de tampón de lavado (50 mM de Tris a pH 7,5, 5 mM MnCl_2 , 150 mM NaCl) tres veces y su radioactividad se determinó mediante un contador gamma. La activación de fosfolipasa C por NK1R pueden medirse también en células CHO que expresan el NK1R humano determinando la acumulación de monofosfato de inositol el cual es un producto de degradación de IP_3 . Las células CHO se sembraron en placas de 12-pocillos a 250.000 células por pocillo. Después de incubar en medio de CHO durante 4 días, las células se cargan con 0,025 $\mu\text{Ci/ml}$ de ^3H -mioinositol mediante incubación durante toda una noche. La radioactividad extracelular se elimina lavando con tampón salino fosfato. Se añade LiCl al pocillo a la concentración final de 0,1 mM con o sin el compuesto prueba, y la incubación se continua a 37°C durante 15 min. La sustancia P se añade al pocillo a una concentración final de 0,3 nM para activar el NK1R humano. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, el medio se elimina y se añade HCl 0,1 N. Cada pocillo se sonica a 4°C y se somete a extracción con CHCl_3 /metanol (1:1). La fase acuosa se aplica a una columna de intercambio iónico de 1 ml Dowex AG 1X8. La columna se lava con ácido fórmico 0,1 N seguido por 0,025 M de formato de amonio-ácido fórmico 0,1 N. El monofosfato de inositol se eluyó con 0,2 M de formato de amonio-ácido fórmico 0,1 N y contador cuantificado por beta. En particular, las actividades intrínsecas antagonistas del receptor taquiquinina de los compuestos de la presente invención se pueden demostrar mediante estos ensayos. Los compuestos de los siguientes ejemplos tienen actividad en el ensayo anteriormente mencionado en el intervalo de 0,05 nM a 10 μM . La actividad de los compuestos presentes se pueden demostrar mediante en ensayo descrito por Lei, y col., *British J. Pharmacol.*, **105**, 261-262 (1992).

De acuerdo con un aspecto adicional o alternativo, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar como una composición que se puede administrar a un sujeto en necesidad de una reducción de la cantidad de taquiquinina o sustancia P en su cuerpo.

El término "composición" como se usa en el presente documento se desea para comprender un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, igual que como algún producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades especificadas. Éste término en relación con las composiciones farmacéuticas se quiere para abarcar un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, igual que un producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan llevando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o afección de enfermedades. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición hecha administrando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para el receptor en sí mismo.

Las composiciones farmacéuticas deseadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo a cualquier procedimiento conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservantes con el fin de preservar agentes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables los cuales son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por ello proporciona una acción sostenida durante un largo periodo. Las composiciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en las

que el ingrediente activo se mezcló con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que los ingredientes activos se mezclan con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Las suspensiones aceitosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. Las emulsiones de aceite en agua se pueden emplear también. Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa para la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humidificación, agente de suspensión y uno o más conservantes.

Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en la forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en la forma de supositorios para la administración rectal. Para uso tópico, se pueden emplear las cremas, ungüentos, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden también formularse para administrarse por inhalación. Los compuestos de la presente invenciones pueden administrar también mediante un parche transdérmico mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención se pueden presentar en unidad de forma de dosificación y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. El termino "unidad de forma de dosificación" se toma para querer decir una dosis única en el que todos los ingredientes activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, tal que el paciente o persona que administra el fármaco al paciente puede abrir un recipiente simple o empaquetarse con la dosis entera contenida en él, y no tiene que mezclar conjuntamente componentes cualquiera de dos o más recipientes o paquetes. Ejemplos típicos de unidades de forma de dosificación son comprimidos o cápsulas para administración oral, viales de dosis única para inyección, o supositorios para administración rectal. Esta lista de unidades de formas de dosificación no se desea para ser limitante de ningún modo, sino meramente representar ejemplos típicos en las técnicas de farmacia de unidades de formas de dosificación. Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención se pueden presentar como un kit, como resultado de lo cual dos o más componentes, los cuales pueden ser ingredientes activos o inactivos, vehículos, diluyentes, y similares, se proporcionan con instrucciones para la preparación de la dosificación actual por el paciente o persona que administra el fármaco al paciente. Tales kits se pueden proporcionar con

todos los materiales necesarios contenidos en ellos, o pueden contener instrucciones para usar o fabricar materiales o componentes que deben obtenerse independientemente por el paciente o persona que administra el fármaco al paciente.

5 Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir el vehículo, diluyente o excipiente que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para quien recibe la misma.

10 Los términos "administración de" o "administrar un" compuesto deberían entenderse como que significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento en una forma que se puede introducir dentro del cuerpo de los individuos en una forma terapéuticamente útil y en una cantidad terapéuticamente efectiva, incluyendo, pero no limitándose a: formas de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones, y similares; formas de dosificación inyectables, tales como IV, IM, o IP, y similares; las formas de dosificación transdérmicas, que incluyen cremas, gelatinas, polvos, o parches; formas de dosificación bucales; polvos de inhalación, pulverizadores, suspensiones, y similares; y supositorios rectales. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente de los compuestos de la presente invención, en una composición adecuada, y en una forma de dosificación adecuada para tratar o prevenir las condiciones morbosas destacadas.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otra sustancia que tiene un efecto complementario a los inhibidores de la taquiquinina y sustancia P de la presente invención. De acuerdo con esto, en la prevención o tratamiento de émesis, un compuesto de la presente invención se puede usar en conjunción con otros agentes antieméticos, especialmente los antagonistas del receptor 5HT₃, tales como ondansetron, granisetron, tropisetron, palenasetron y zatisetron, un corticosteroide, tal como dexametasona, o agonistas del receptor GABA_B, tales como baclofen. Asimismo, para la prevención o 25 tratamiento de migraña un compuesto de la presente invención se puede usar en conjunción con otros agentes antimigraña, tales como ergotaminas o agonistas 5HT₁, especialmente sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan o rizatriptan.

30 Se apreciará que para el tratamiento de la depresión o ansiedad, se puede usar un compuesto de la presente invención en conjunción con otros agentes antidepresivos o antiansiedad, tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de monoaminoxidasa (MAOIs), inhibidores reversibles de monoaminoxidasa (RIMAs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas α -adrenoreceptores, antidepresivos atípicos,

benzodiazepinas, agonistas o antagonistas 5-HT_{1A}, especialmente agonista parciales 5-HT_{1A}, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Para el tratamiento o prevención de trastornos de la alimentación, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivos de la alimentación, un

- 5 compuesto de la presente invención se puede usar en conjunción con otros agentes anoréxicos. Se apreciará que para el tratamiento o prevención del dolor o nocicepción o enfermedades inflamatorias, un compuesto de la presente invención se puede usar en conjunción con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiato, un inhibidor lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de
- 10 ciclooxigenasa-2, un inhibidor interleucina, tal como un inhibidor interleucina-1, un antagonista NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente no esteroídico antiinflamatorio, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas.

- Se apreciará que cuando se usa cualquier combinación descrita en el presente documento, tanto el compuesto de la presente invención como el otro agente/los otros agentes
- 15 activos se administrará a un paciente, en un periodo de tiempo razonable. Los compuestos pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo tanto administrarse simultáneamente. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación orales convencionales los cuales se toman simultáneamente. El término
- 20 "combinación" se refiere también al caso en el que los compuestos se proporcionan en formas de dosificación preparadas y se administran secuencialmente. Por lo tanto, por medio de un ejemplo, un componente activo se puede administrar como un comprimido y después, dentro de un periodo de tiempo razonable, el segundo componente se puede administrar bien como una forma de dosificación oral o bien como una forma de dosificación oral que se disuelve rápido. Mediante una "formulación de dosificación oral que se disuelve rápido" se quiere decir una
- 25 forma de administración oral la cual cuando se sitúa en la lengua de un paciente se disuelve aproximadamente en 10 segundos. Mediante "periodo de tiempo razonable" se quiere decir un periodo de tiempo que no está en exceso de aproximadamente una hora. Esto es, por ejemplo, si el primer componente activo se proporciona en forma de un comprimido, después dentro de una hora, se debería administrar el segundo componente activo, bien bajo el mismo tipo de forma de
- 30 dosificación, u otra forma de dosificación la cual proporciona administración efectiva del medicamento.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar la pacientes (animales y humanos) en necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para usar en cualquier aplicación

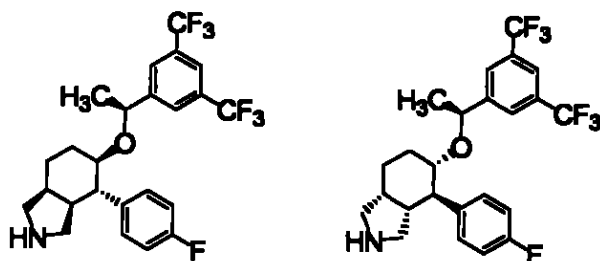
particular variará de paciente en paciente, no solo con el compuesto o composición particular seleccionada, pero también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección a tratarse, la edad y condición del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que se siguen después por el paciente, y otros factores que reconocerán aquellos expertos en la técnica, con la dosificación adecuada estando definitivamente a la discreción del médico que atiende.

En el tratamiento de las afecciones asociadas con un exceso de taquiquininas, una dosis de un nivel adecuado de los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es de aproximadamente 0,001 a 50 mg/kg por día, en particular de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg, tal como de

aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. El intervalo de dosificación será generalmente de aproximadamente 0,5 a 1000 mg por paciente por día, lo cual se administrará en dosis simple o en múltiples dosis. Preferiblemente, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente por día; más preferiblemente aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente por día; e incluso más preferiblemente aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente por día. Las dosificaciones específicas de los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para administración incluyen 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, y 500 mg. Composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación que comprende aproximadamente 0,5 mg para 1000 mg de ingrediente activo; más preferiblemente que comprenden aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo; ó 0,5 mg a 250 mg de ingrediente activo; ó 1 mg a 100 mg de ingrediente activo. Composiciones farmacéuticas específicas para el tratamiento o prevención de exceso de taquiquininas comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, y 500 mg de ingrediente activo.

Varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención se ilustraron en los siguientes Ejemplos. Los materiales de partida y los requisitos intermedios están en algunos casos disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la literatura o como se ilustró en el presente documento. Todos los espectros RMN ¹H se obtuvieron en la instrumentación a una fuerza de campo de 400 o 500 MHz.

EJEMPLO 1



(3aR,4R,5S,7aR)-5-{1(S)-[3,5-bis(Trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol y (3aS,4S,5R,7aS)-5-{1(S)-[3,5-bis(Trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol

5 **EtapA A:** **2-(4-Fluorofenil)-N-metoxi-N-metiloacetamida**

A una disolución de 16,7 g (108,4 mmol) de ácido (4-fluorofenil)acético en cloruro de metileno puro bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 13,8 g (141,5 mmol) N,O-dimetilo-hidroxil amina, 20 ml trietiloamina, 14,2 g (119,3 mmol) 4-dimetiloaminopiridina (DMAP) y 27 g (140,6 mmol) EDC. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas después se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó consecutivamente con HCl 2N acuoso, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre un agente secante, se filtró y el disolvente se evaporó bajo aspiración al vacío para dar 21 g del compuesto título en bruto el cual se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,26 (2 H, m), 7,02 (2 H, m), 3,77 (2 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,21 (3 H, s).

15 **EtapA B:** **1-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona**

A una disolución de 220ml (1,0 M, 220 mmol) de bromuro de vinilmagnesio en 100 ml de THF, se añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C una disolución de 21 g (106,6 mmol) 2-(4-fluorofenil)-N-metoxi-N-metiloacetamida (etapa A) en ~150 ml de éter puro. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas, después se vertió lentamente en una mezcla hielo/mezcla de HCl acuosa 2N. La mezcla resultante se diluyó con éter y salmuera, se transfirió a un embudo de separación y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un agente secante, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar 14,2 g del compuesto título en bruto el cual se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,19 (2 H, m), 7,02 (2 H, t, J = 9,5 Hz), 6,42 (1 H, dd, J₁ = 14,2 Hz, J₂ = 11 Hz), 6,34 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 5,86 (1 H, d, J = 11 Hz), 3,87 (2 H, s).

25 **EtapA C:** **1E y 1Z terc -butil {[1-(4-fluorobenzilideno)prop-2-en-1-il]oxi} dimetilosilano**

A una disolución de 104 ml (104,0 mmol, 1,2 equiv.) de una disolución 1,0 M de *tert*-butóxido de potasio en THF y 100 ml de THF puro bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadió una disolución de 14,2 g (86,6 mmol, 1 equiv.) de 1-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (etapa B) y 13,0 g (86,6 mmol) de *tert*-butilchlorodimetilosilano en 100 ml de THF puro. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 6 horas y a RT durante 6 horas, después se desactivó mediante la adición de 50 ml. La mezcla resultante se calentó a RT, se diluyó con 150 ml de hexanos, se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar 20,5 g de los compuestos título en bruto los cuales se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,52 (2 H, m), 6,98 (2 H, m), 6,33 (1 H, dd, J₁ = 13,2 Hz, J₂ = 8,5 Hz), 5,97 (1 H, s), 5,52 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 5,17 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

Etapas D: (3*aS*,4*R*,7*aR*)-2-bencil-5-{{*tert*-butil(dimetilo)silil}oxi}-4-(4-fluorofenil)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona y (3*aR*,4*S*,7*aS*)-2-bencil-5-{{*tert*-butil(dimetilo)silil}oxi}-4-(4-fluorofenil)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Una disolución de 15 g (54,0 mmol, 1 equiv.) de 1*E* y 1*Z* *tert*-butil[[1-(4-fluorobenzilideno)prop-2-en-1-il]oxi]dimetilosilano (etapa C) and 12,1 g (64,6 mmol) de *N*-bencilmaleimida en 150 ml de tolueno puro bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió a RT. El disolvente se evaporó al vacío para dar 31 g de los compuestos título en bruto los cuales contenían la *N*-bencilmaleimida no reaccionada y se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,37-7,26 (3 H, m), 7,22 (2 H, m), 7,00 (2 H, m), 6,78 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 5,07 (1 H, t, J = 2,3 Hz), 4,22 (1 H, d, J = 16 Hz), 4,15 (1 H, d, J = 16 Hz), 3,66 (1 H, d, J = 6,5 Hz), 3,52 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 3,14 (1 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,68 (1 H, m), 0,92 (1 H, m), 0,78 (9 H, s), 0,11 (3 H, s), -0,1 (3 H, s).

Etapas E: (3*aS*,4*S*,7*aS*)-2-bencil-5-{{*tert*-butil(dimetilo)silil}oxi}-4-(4-fluorofenil)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol y (3*aR*,4*R*,7*aR*)-2-bencil-5-{{*tert*-butil(dimetilo)silil}oxi}-4-(4-fluorofenil)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol

En un matraz de fondo redondo se añadieron 7,3 g (192,0 mmol, en exceso) de hidruro de litio aluminio en éter puro bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. A la mezcla resultante se añadió gota a gota una disolución de 31 g del intermediario en bruto de etapa D en 100 ml de cloruro de metileno seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT

durante 1 hora, después se desactivó cuidadosamente a 0°C , mediante la adición gota a gota de 12 ml de agua, después 10 ml de NaOH acuoso 5,0 N. La suspensión resultante se agitó a RT durante 0,5 horas y los sólidos se filtraron. El disolvente del filtrado se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto los cuales se usaron sin purificación adicional.

5

Etapa F: (3a*S*,4*S*,7a*S*)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-5*H*-isoindol-5-ona y
(3a*R*,4*R*,7a*R*)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-5*H*-isoindol-5-ona

A una disolución de la etapa intermedia E en 60 ml de acetonitrilo seco bajo atmósfera de nitrógeno a RT se añadió 100 ml (250 mmol) de una disolución 2,5 M de HF en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a RT durante 16 horas, después se desactivó a 0°C mediante la adición gota a gota de 120 ml de NaOH acuoso 5,0 N. El acetonitrilo se evaporó al vacío y la mezcla acuosa resultante se diluyó con éter y agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con una parte adicional de éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre un agente secante, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice que eluye con EtOAc/hexanos (1/1) para dar 9,0 g de los compuestos título racémicos. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7.27-7.23 (3 H, m), 7.12-7.03 (2 H, m), 3.75 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 3.61 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 3.61 (1 H, q, J = 14,5 Hz), 2.93 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 2.68-2.52 (3 H, m), 2.43-2.33 (2 H, m), 2.25 (1 H, m), 2.05 (2 H, m).

Etapa G: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol-5-ol y
(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol-5-ol

A una disolución del intermediario (9,0 g) de etapa F bajo atmósfera de nitrógeno en éter seco a -78°C se añadió una disolución 1,0 M de hidruro de litio aluminio (38,3 ml) en éter. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 horas, después cuidadosamente se desactivó mediante la adición gota a gota de agua, después NaOH acuoso a 5,0 N. La suspensión resultante se agitó a RT durante 0,5 horas y se filtraron los sólidos. El disolvente del filtrado se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto como los compuestos principales los cuales se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7.38-7.20 (7 H, m), 7.05 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 3.75 (2 H, s), 3.75 (1 H, m), 2.8-2.65 (4 H, m), 2.60 (1 H, m), 2.50 (1 H, m), 2.38 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 2.21 (1 H, m), 1.95 (1 H, m), 1.81 (2 H, m), 1.73-1.62 (2 H, m). MS: (MH)⁺ 261,9.

Etapa H: (3a*S*,4*S*, 5*R*,7a*S*)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol-5-ol y
(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol-5-ol

El intermediario de la etapa G se hidrogenó a 3,51535 kg/cm² (50 PSI) de hidrógeno por encima del 10% en peso del 10% Pd-C en etanol durante 16 horas a RT. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto los cuales se usaron sin purificación adicional.

Etapa I: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 7,5 g (31,9 mmol) del intermediario de la etapa H en cloruro de metileno bajo atmósfera de nitrógeno a RT se añadieron 9,0 g (41,5 mmol) de dicarbonato de di*terc*-butilo. La mezcla resultante se agitó a RT durante 16 horas, después el disolvente se evaporó al vacío. La mezcla resultante se disolvió en metanol y se añadió NaOH acuoso a 5,0 N.

La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y el metanol se eliminó al vacío. El residuo acuoso se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con una parte adicional de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel

de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/4) para dar 2,8 g de los compuestos del título racémico.

RMN ¹H (CDCl₃): δ: RMN ¹H (CDCl₃): δ RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,22 (2 H, m), 7,07 (2 H, m), 3,73 (1 H, m), 3,48-3,33 (2 H, m), 3,21-3,10 (2 H, m), 2,51 (1 H, m), 2,18 (1 H, t, J = 10,7 Hz), 2,25 (1 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,97-1,85 (1 H, m), 1,63 (1 H, m), 1,51-1,40 (1 H, m), 1,49, 1,43 (9 H, dos singletes). Después el aislado fue una cantidad menor de la mezcla de alcohol cis (menos polar): (3a*R*,4*R*,5*R*,7a*R*)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3a*S*,4*S*,5*S*,7a*S*)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,25 (2 H, m), 7,05 (2 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,50-3,20 (3 H, m), 3,08, 2,95 (1 H, dos dobletes, J = 14,3 Hz), 2,77 (1 H, m), 2,65-2,55 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,82 (2 H, m), 1,58 (1 H, m), 1,45, 1,40 (9 H, dos singletes).

Etapa J: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-([3,5-bis(trifluorometilo)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-5-([3,5-bis(trifluorometilo)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 A una disolución de 0,09 g (0,26 mmol) del intermedio de la etapa I en cloruro de metileno puro bajo atmósfera de nitrógeno a RT se añadieron 0,089 g (0,32 mmol) de cloruro de 3,5-bis(trifluorometilo)benzoilo, 0,07 ml de TEA y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas, después se transfirió a un embudo de separación, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, KHSO₄ acuoso, y salmuera. Las fases orgánicas
- 10 combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 0,15 g de los compuestos título en bruto los cuales se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 8,63 (1 H, s), 8,19 (2 H, s), 7,25 (2 H, m), 7,00 (2 H, m), 5,22 (1 H, m), 3,59-3,43 (2 H, m), 3,0-3,20 (2 H, m), 2,83 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 2,62 (1 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,90-1,70 (2 H, m), 1,55, 1,47 (9 H, dos singletes).

15

Etapa K: (3a*S*,4*S*,7a*S*)-5-({1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]vinil}oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-5-({1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]vinil}oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 A una disolución de 0,15 g (0,26 mmol) del intermedio de etapa J en THF seco bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadieron 2 ml de una disolución de 0,5 M de reactivo Tebbe en tolueno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas, después se desactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 0,5 ml de agua, después 0,5 ml de NaOH acuoso 5,0 N. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo, se agitó a RT durante 0,5
- 25 horas y los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se agitó con 0,5 ml de NaOH acuoso 5,0 N durante 16 horas y los sólidos se filtraron a través de una almohadilla de ayuda de filtro. El disolvente se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto los cuales se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1 H, s), 7,55 (2 H, s), 7,30-7,18 (2 H, m), 7,03 (2 H, m), 4,67 (1 H, s), 4,37 (1 H, s), 4,25 (1 H, m), 3,55-3,30 (3 H, m), 3,27-3,15 (2 H, m),
- 30 2,81 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 2,60 (1 H, m), 2,40-30 (2 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,55, 1,47 (9 H, dos singletes).

Etapa L: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-{1*R*-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-

5

5-{1*S*-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (3*aS*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-{1*S*-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-{1*R*-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

10

El intermedio de etapa G se hidrogenó a 3,51535 kg/cm² (50 PSI) de hidrógeno por encima del 10% en peso de Pd-C al 10% en etanol durante 16 horas a RT. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto los cuales se purificaron mediante la preparación TLC que eluye con EtOAc/hexanos (1/3) para proporcionar los dos diastereómeros. El isómero menos polar (el mayor), RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1 H, s), 7,58 (2 H, s), 7,25 (2 H, m), 7,10 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,23-3,30 (3 H, m), 3,20-3,07 (2 H, m), 2,55 (1 H, t, J = 10,3 Hz), 2,45 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,20-1,55 (3 H, m), 1,50, 1,43 (9 H, dos singletes), 0,95 (3 H, d, J = 6,9 Hz), 1,0-0,82 (1 H, m). El isómero menor, RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,70 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 6,95 (2 H, m), 6,87 (2 H, m), 4,45 (1 H, m), 3,40 (1 H, m), 3,27 (1 H, m), 3,15-3,05 (2 H, m), 2,47 (2 H, t, J = 11,2 Hz), 2,15 (2 H, m), 1,93 (1 H, m), 1,75 (1 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,50, 1,45 (9 H, s), 1,30 (3 H, dos dobletes, J = 6,0 Hz).

20

Etapas M: (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-{1(*S*)-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol y (3*aS*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-{1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

25

El diastereómero mayor menos polar de la Etapa L intermedia se disolvió en cloruro de metileno puro y se trató con anisol y TFA a RT durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se llevó a EtOAc. La disolución se lavó con NaOH acuoso, después con salmuera, se secó sobre agente de secado y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,77 (1 H, s), 7,60 (2 H, s), 7,28 (2 H, m), 7,12 (2 H, t, J = 8,2 Hz), 4,07 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,22-3,10 (2 H, m), 3,00 (1 H, m), 2,85 (1 H, d, J = 11,3 Hz), 2,65 (1 H, t, J = 11,3 Hz), 2,50 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 1,87-1,68 (2 H, m), 1,53 (1 H, m), 1,30 (1 H, m), 0,95 (3 H, d, J = 6,0 Hz).

30

EJEMPLO 2



(3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol

- 5 **Etapa A:** (3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol y
(3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol

Comenzando con 3,5 g de la mezcla racémica de (3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol y (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol (intermedio del Ejemplo 1, etapa G) se separó mediante HPLC quiral usando columna CHIRACEL AD eluyendo con hexanos/EtOH (9/1) para proporcionar el primer isómero eluido (3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol y el segundo isómero que eluye (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol.

- 15 **Etapa B:** (3aR,4R,5S,7aR)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato
de *tert*-butilo

A una disolución de 5,36 g (15,8 mmol) del segundo isómero que eluye (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol (intermedio de la etapa A) en 80 ml de EtOH se añadieron 4,31 g (19,7 mmol) de dicarbonato de *di-tert*-butilo y 0,5 g de Pd-C al 10%. La mezcla resultante se hidrógeno a 3,51535 kg/cm² (50 PSI) de hidrógeno durante 16 horas a RT. El catalizador se filtró y se añadieron 5 ml de NaOH acuoso 5,0 N. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo acuoso se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con salmuera, se secó sobre un agente de secado, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/4) para dar el compuesto título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,22 (2 H, m), 7,07 (2 H, m), 3,73 (1 H, m), 3,48-3,33 (2 H, m), 3,21-3,10 (2 H, m), 2,51 (1 H, m), 2,18 (1 H, t, J = 10,7 Hz), 2,25 (1 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,97-1,85 (1 H, m), 1,63 (1 H, m), 1,51-1,40 (1 H, m), 1,49, 1,43 (9 H, dos singletes).

Etapas C: (3aR,4R,5S,7aR)-5-([3,5-bis(trifluorometilo)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 4,75 g (14,0 mmol) del intermedio de la etapa B en cloruro de metileno en seco bajo atmósfera de nitrógeno a RT se añadieron 4,71 g (17,0 mmol) de cloruro de 3,5-bis(trifluorometilo)benzoilo, 2,4 ml (17,3 mmol) de TEA y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas, después se transfirió a un embudo de separación, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto título en bruto el cual se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ : 8,63 (1 H, s), 8,19 (2 H, s), 7,25 (2 H, m), 7,00 (2 H, m), 5,22 (1 H, m), 3,59-3,33 (2 H, m), 3,30-3,20 (2 H, m), 2,83 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 2,62 (1 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,90-1,70 (2 H, m), 1,55, 1,47 (9 H, dos singletes).

Etapas D: (3aR,4R,5S,7aR)-5-({1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]vinil}oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 9,5 g (14,0 mmol) del intermedio de la etapa C en bruto en THF puro bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadieron 66 ml (33 mmol.) de una disolución 0,5 M de reactivo de Tebbe en tolueno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, después se desactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 7,5 ml de agua, después 7,5 ml de NaOH acuoso 5,0 N. La suspensión resultante se agitó a RT durante 0,5 horas y los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se agitó con 5 ml de NaOH acuoso 5,0 N durante 16 horas y los sólidos se filtraron a través de un ayudante de filtro. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexanos (1/3) para dar el compuesto título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1 H, s), 7,55 (2 H, s), 7,30-7,18 (2 H, m), 7,03 (2 H, m), 4,67 (1 H, s), 4,37 (1 H, s), 4,25 (1 H, m), 3,55-3,30 (3 H, m), 3,27-3,15 (2 H, m), 2,81 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 2,60 (1 H, m), 2,40-30 (2 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,55, 1,47 (9 H, dos singletes).

Etapas E: (3aR,4R,5S,7aR)-5-((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

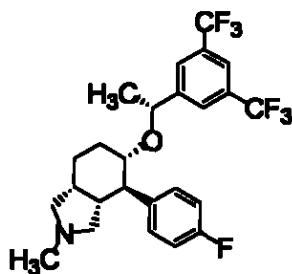
Una disolución de 10,2 g del intermedio en bruto de la etapa D en etanol se hidrogenó a 3,51535 kg/cm² (50 PSI) de hidrógeno sobre ~1 g de Pd-C al 10% durante 3 horas a

RT. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó al vacío para dar los compuestos título en bruto los cuales se purificaron mediante cromatografía en columna que eluye con EtOAc/hexanos (2/3) para proporcionar 8,9 g (15,5 mol) los dos diastereómeros con el diastereómero mayor (S). La mezcla se llevó en ~150 ml de THF puro bajo atmósfera de nitrógeno y se trató con 80 ml (80 mmol) de una disolución 1,0 M de *tert*-butóxido de potasio en THF. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 1 hora, se enfrió a RT y se desactivó mediante la adición de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con salmuera, se secó sobre agente de secado, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/3) para dar el *tert*-butilo menos polar (3aR,4R,5S,7aR)-5- $\{ (1S) \text{-} 1 \text{-} [3,5 \text{-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi} \}$ -4-(4-fluorofenil)octa-hidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato y el más polar (3aR,4R,5S,7aR)-5- $\{ (1R) \text{-} 1 \text{-} [3,5 \text{-bis(trifluorometilo)-fenil]etoxi} \}$ -4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (CDCl₃): δ: del íómero menos polar: δ: 7,73 (1 H, s), 7,58 (2 H, s), 7,25 (2 H, m), 7,10 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,23-3,30 (3 H, m), 3,20-3,07 (2 H, m), 2,55 (1 H, t, J = 10,3 Hz), 2,45 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,20-1,55 (3 H, m), 1,50, 1,43 (9 H, dos singletes), 0,95 (3 H, d, J = 6,9 Hz), 1,0-0,82 (1 H, m). RMN ¹H (CDCl₃) del isómero más polar: 7,71 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 6,97 (2 H, m), 6,85 (2 H, m), 4,47 (1 H, m), 3,43-3,03 (4 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,92 (1 H, t, J = 10,5 Hz), 1,80-1,57 (3 H, m), 1,50, 1,43 (9 H, dos singletes), 1,30 (3 H, d, J = 6.9 Hz).

Etapas F: Sal hidrocioruro del (3aR,4R,5S,7aR)-5- $\{ (1R) \text{-} 1 \text{-} [3,5 \text{-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi} \}$ -4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

El diastereómero más polar de la Etapa E intermedia (1,5 g, 2,6 mmol) se disolvió en ~20 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó a RT durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se llevó en EtOAc. La disolución se lavó con NaOH acuoso, después salmuera, se secó sobre agente de secado y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto título en bruto. El tratamiento con HCL en dioxano proporcionó la sal de HCl RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,75 (1 H, s), 7,37 (2 H, s), 7,13 (2 H, m), 6,87 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 4,63 (1 H, q, 6,5 Hz), 3,45 (1H, td, J₁ = 4 Hz, J₂ = 11,9 Hz), 3,17 (1 H, m), 3,10 (1 H, dd, J₁ = 6,5 Hz, J₂ = 9,5 Hz), 2,90 (1 H, J = 12,7 Hz), 2,57 (2 H, m), 2,47 (1 H, t, J = 9,5 Hz), 2,25 (1 H, m), 1,98 (2 H, m), 1,68 (1 H, m), 1,10 (3 H, d, 6,5 Hz). MS: (MH)⁺ 475,9.

EJEMPLO 3



(3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

Etapa A: (3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

5

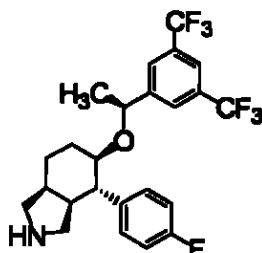
A una disolución de 30 mg (0,063 mmol) de (3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (Ejemplo 2) en ~2 ml de metanol se añadieron ~20 mg (en exceso) de formaldehído acuoso y 40 mg de acetato de sodio. La mezcla resultante se agitó a RT durante 10 minutos, después se añadieron 20 mg de NaBH₄.

10

La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 hora después de que se añadió el agua. El metanol se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con éter (2 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre el agente de secado, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante preparación de TLC eluyendo con EtOAc/MeOH (9/1) para dar el compuesto título. RMN ¹H (CDCl₃): δ : ppm. 7,68 (1 H, s), 7,23 (2 H, s), 7,02 (2 H, m), 6,87 (2 H, m), 4,45 (1 H, m), 3,27 (1 H,), 2,78-2,65 (2 H, m), 2,57 (2 H, m), 2,45-2,30 (3 H, m), 2,23-2,12 (2 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,83-1,68 (2 H, m), 1,30 (3 H, 6,2) MS: (MH)⁺489,9.

15

EJEMPLO 4



20

(3aS,4S,5R,7aS)-5-((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol

Etapa A: (3aS,4S,5R,7aS)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto título se preparó a partir de (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol-5-ol (el primer isómero que eluye del Ejemplo 2 en la etapa A) de acuerdo al procedimiento del ejemplo 2, etapa B). RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,22 (2 H, m), 7,07 (2 H, m), 3,73 (1 H, m), 3,48-3,33 (2 H, m), 3,21-3,10 (2 H, m), 2,51 (1 H, m), 2,18 (1 H, t, J = 10,7 Hz), 2,25 (1 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,97-1,85 (1 H, m), 1,63 (1 H, m), 1,51-1,40 (1 H, m), 1,49, 1,43 (9 H, dos singletes).

Etapla B: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-([3,5-bis(trifluorometilo)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa A de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa C. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 8,63 (1 H, s), 8,19 (2 H, s), 7,25 (2 H, m), 7,00 (2 H, m), 5,22 (1 H, m), 3,59-3,433 (2 H, m), 3,30-3,20 (2 H, m), 2,83 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 2,62 (1 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,90-1,70 (2 H, m), 1,55, 1,47 (9 H, dos singletes).

Etapla C: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-([1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]vinil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de etapa B de acuerdo al procedimiento del ejemplo 2, etapa D. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1 H, s), 7,55 (2 H, s), 7,30-7,18 (2 H, m), 7,03 (2 H, m), 4,67 (1 H, s), 4,37 (1 H, s), 4,25 (1 H, m), 3,55-3,30 (3 H, m), 3,27-3,15 (2 H, m), 2,81 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 2,60 (1 H, m), 2,40-2,30 (2 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,55, 1,47 (9 H, dos singletes).

Etapla D: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

Los compuestos título se prepararon a partir del intermedio de la etapa C de acuerdo al procedimiento del ejemplo 2, etapa E. RMN ¹H (CDCl₃): δ: el isómero menos polar, δ: 7,73 (1 H, s), 7,58 (2 H, s), 7,25 (2 H, m), 7,10 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,23-3,30 (3 H, m), 3,20-3,07 (2 H, m), 2,55 (1 H, t, J = 10,3 Hz), 2,45 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,20-1,55 (3 H, m), 1,50, 1,43 (9 H, dos singletes), 0,95 (3 H, d, J = 6,9 Hz), 1,0-0,82 (1 H, m). RMN ¹H (CDCl₃) del isómero más polar: 7,71 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 6,97 (2 H, m), 6,85 (2 H, m), 4,47 (1 H, m),

3,43-3,03 (4 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,92 (1 H, t, $J = 10,5$ Hz), 1,80-1,57 (3 H, m), 1,50, 1,43 (9 H, dos singletes), 1,30 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz).

Etapa E: (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

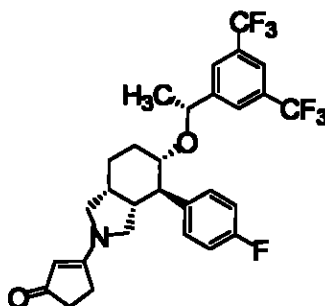
5

El compuesto título se preparó a partir de (3a*S*,4*S*,5*R*,7a*S*)-5-{(1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (etapa D) de acuerdo al procedimiento del ejemplo 2, etapa F. El isómero más polar, RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,68 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 7,05 (2 H, m), 6,87 (2 H, t, $J = 8,2$ Hz), 4,27 (1

10

H, m), 3,28 (1 H, m), 3,20-3,05 (2 H, m), 2,88 (1 H, m), 2,72 (1 H, d, $J = 11,7$ Hz), 2,58 (1 H, t, $J = 11,9$ Hz), 2,40 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,92 (1 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,30 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz). MS: $(\text{MH})^+$ 475,9.

EJEMPLO 5



15

3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-5-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

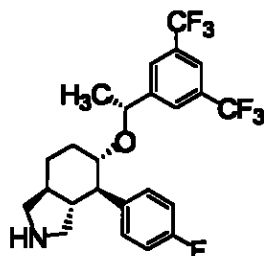
A una disolución de 12,3 mg (0,26 mmol) de (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*R*)-5-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol (Ejemplo 2) en ~2 ml de tolueno puro se añadieron 2,7 mg (0,028 mmol) de ciclopentano-1,3-diona y una cantidad catalítica (~0,5 mg) de PTSA. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante una preparación TLC eluyendo con EtOAc/MeOH (95/5) para proporcionar el compuesto título. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,73 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 7,03-6,90 (2 H, m), 4,98, 4,80 (1 H, s), 4,50 (1 H, m), 3,62-3,18 (2 H, m), 3,30-3,18 (3 H, m), 3,15, 2,97 (1 H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,68 (2 H, m), 2,55-2,40 (4 H, m), 2,17 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,00 (1 H, m), 1,85 (1 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,33 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz). MS: $(\text{MH})^+$ 556,0.

20

25

5

EJEMPLO 6



(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol

10 Etapa A: 4-[[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)ciclohex-4-en-1,2-dicarboxilato de dietilo

Una disolución de 37 g (~80% pura, 133,1 mmol, 1 equiv.) de 1*E* y 1*Z-terc*-butil{[1-(4-fluorobenzilideno)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilosilano (Ejemplo 1, etapa C) y 17 ml (18 g, 104,6 mmol) de (2*E*)-but-2-enedioato de dietilo en 200 ml de xilenos bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a 160°C durante 5 horas enfriándose después a RT. El disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite el cual se usó sin purificación adicional.

20 Etapa B: (1*S*,2*S*,3*R*)-3-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico y (1*R*,2*R*,3*S*)-3-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

A una disolución del intermedio anterior en 30 ml de acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno a RT en un matraz de reacción de plástico se añadieron 200 ml (500 mmol) de una disolución 2,5 M de HF en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a RT durante 24 hr. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 125 ml de NaOH acuoso 5,0 N y 100 g de hielo, después se agita a RT durante 5 minutos. La mezcla resultante se diluyó con 300 ml de éter. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se saturó con NaCl cuando se extrajo con una parte adicional de éter. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre otro agente secante, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar 40,8 g del compuesto título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,10 (2 H, m), 7,05

(2 H, m), 4,23-4,15 (2 H, m), 3,90-3,80 (3 H, m), 3,32 (1 H, td, $J_1 = 13,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz), 3,21 (1 H, t, $J = 12,9$ Hz), 2,68 (2 H, m), 2,55 (1 H, m), 2,07 (1 H, m), 1,30 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,85 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz).

- 5 **Etapas C:** (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato racémico de dietilo y (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

A una disolución 40,2 g (119,3 mmol) del intermedio de la etapa B en 150 ml de etanol bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadieron 4,1 g (108,5 mmol) de polvo de NaBH_4 .

- 10 La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 0,5 horas, después a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente por la adición de 30 ml de agua y se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 2N, después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en éter, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre agente secante, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar los
- 15 compuestos título en bruto los cuales se purificarán en la siguiente etapa. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,25 (2 H, m), 7,05 (2 H, t, $J = 8,2$ Hz), 4,20-4,05 (2 H, m), 3,85-3,72 (3 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,70 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,25 (2 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,25 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,85 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz).

- 20 **Etapas D:** (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

Comenzando con 21 g de la mezcla racémica de (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa C) se separaron mediante HPLC preparativo quiral usando columna CHIRACEL AD que eluye con heptanos/*i*-PrOH (9/1) para

25 proporcionar 9,09 g del isómero deseado que eluye primero (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo.

- Etapas E:** 2,2,2-tricloroetanimidoato de (1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etilo

Una disolución de 25,82 g (100 mmol) de (1*S*)-1-[3,5-

- 30 bis(trifluorometilo)fenil]etanol en 200 ml de éter dietílico puro bajo atmósfera de nitrógeno e enfrió en un baño de agua/hielo. 3 ml de DBU puro (20 mmol, 0,2 equiv) se añadieron al matraz de reacción, después la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadieron lentamente gota a gota 15 ml (150 mmol, 1,5 equiv.) de tricloroacetnitrilo durante 15 min. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, tiempo durante el cual llegó a ser de color amarillo intenso. Los volátiles

se eliminaron al vacío usando un baño frío (<35°C) para dar un líquido marrón pálido móvil el cual se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (3" X 10" almohadilla) en dos lotes eluyendo con hexanos/EtOAc (9/1) después con hexanos/EtOAc (4/1). Las fracciones producidas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para dar 37,5 g del compuesto título en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ : 1,74 (3 H, d, J = 6,5 Hz), 6,07 (1 H, q, J = 6,5 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,86 (2 H, s), 8,40 (1 H, br. s) ppm.

Etapas F: (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dimetilo

10 A una disolución de 9,09 g (26,9 mmol) del primer isómero que eluye (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxíciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa D) y del 21,5 g (53,5 mmol) de (1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etilo-2,2,2-tricloroetanimidoato (etapa E) en 250 ml de ciclohexano/1,2-cloroetano (3/1) bajo atmósfera de nitrógeno a -5°C se añadieron 0,51 ml (3,58 mmol) de 54% HBF₄ en éter. La mezcla de reacción se agitó a -5 °C-0 °C durante 2 horas, después se diluye con éter. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre un agente secante, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/4) para dar 9,2 g del compuesto título como un aceite. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 7,00 (2 H, m), 6,85 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 4,43 (1 H, q, J = 6,0 Hz), 4,20-4,10 (2 H, m), 3,80-3,73 (2 H, m), 3,36 (1 H, m), 2,90-2,76 (2 H, m), 2,40 (1 H, m), 2,28 (1 H, m), 1,63-1,55 (2 H, m), 1,33 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,25 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 0,82 (3 H, t, J = 7,2 Hz). El alcohol no reaccionado de partida podría recuperarse haciendo fluir la columna con EtOAc y reusándola en la reacción anterior.

25 **Etapas G:** [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]dimetanol

A una disolución de 9,2 g (15,9 mmol) de (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa F) en 100 mL THF bajo atmósfera de nitrógeno a RT se añadieron 2 g (112,4 mmol, en exceso) de polvo de LiBH₄. La mezcla resultante se calentó a 68°C durante 2 horas, después se enfrió a RT. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente mediante la adición de 30 ml de agua, se extrajo después con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre agente de secado, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para dar 7,5 g del compuesto título en bruto como un aceite el cual se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1 H,

s), 7,20 (2 H, s), 7,00 (2 H, m), 6,87 (2 H, t, $J = 8,2$ Hz), 4,20 (1 H, q, $J = 6,0$ Hz), 3,78 (1 H, m), 3,67 (1 H, m), 3,52 (1 H, m), 3,30-3,20 (2 H, m), 2,58 (1 H, t, $J = 11,9$ Hz), 2,32 (1 H, m), 1,87 (1 H, m), 1,65 (1 H, m), 1,58-1,35 (3 H, m), 1,30 (3 H, t, $J = 6,0$ Hz).

5 **Etapla H:** [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]di(metileno) dimetanosulfonato

A una disolución de 1,82 g (3,7 mmol) [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoro-metilo)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]dimetanol (etapa G) en 50 ml de cloruro de metileno enfriada a -5°C en un baño hielo/sal se añadió 1,0 ml (3,5 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo; 2,1 ml (4 equiv.) de TEA y 44 mg (0,1 equiv.) de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 30 minutos y después se inactivó a esa temperatura mediante la adición de 20 ml de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se calentó a RT. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se lavó con 20 ml de HCl acuoso 2N, 30 ml. de NaHCO_3 saturado acuoso, salmuera, se secó sobre agente de secado MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto título como un aceite el cual se usó sin purificación adicional.

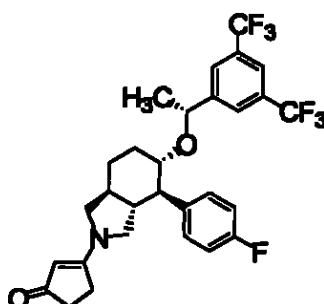
20 **Etapla I:** (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aS*)-2-bencil-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

En un tubo presurizado se situó una disolución de [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]di(metileno) dimetanosulfonato en bruto (etapa H) en ~20 ml de etanol y 1,2 ml (~3 equiv.) de benzilamina. El tubo presurizado se selló y calentó a 150°C en un baño de aceite durante 3 horas. El tubo se enfrió a RT y se abrió. La mezcla resultante se transfirió a una matraz de fondo redondo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de NaOH acuoso 5N, se secó sobre agente de secado MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice que eluye con EtOAc para dar 1,6 g del compuesto título. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,35-7,20 (5 H, m), 7,50 (2 H, s), 6,97 (2 H, m), 6,85 (2 H, t, $J = 8,2$ Hz), 4,42 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,75 (2 H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,50 (2 H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,30 (1 H, m), 2,96 (1 H, m), 2,52 (3 H, m), 2,19 (2 H, m), 1,98 (1 H, m), 1,97 (1 H, m), 1,86 (2 H, m), 1,57 (1 H, m), 1,33 (3 H, t, $J = 6,0$ Hz), 1,30 (1 H, m). MS: (MH) $^{+}$ 566,0.

Etapas J: (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

- A una disolución de (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-2-bencil-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)-fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol (etapa H) en ~50 ml EtOH se añadieron 0,2 g (20% en peso) de Pd(OH)₂-C al 10%. La mezcla de reacción se hidrogenó a 3,51535 kg/cm² (50 PSI) durante 16 horas a RT. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1 H, s), 7,20 (2 H, s), 6,95 (2 H, m), 6,87 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 4,42 (1 H, q, J = 6,5 Hz), 3,55 (1 H, m), 3,30 (1 H, m), 3,10-2,95 (2 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,70 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,97 (2 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,33 (3 H, d, J = 6,2 Hz). MS: (MH)⁺ 476,1.

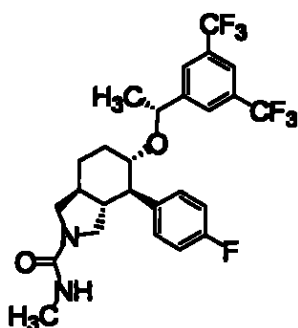
EJEMPLO 7



3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

- A una disolución de 0,73 g (1,5 mmol) de (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol (Ejemplo 6) en ~25 ml de tolueno seco se añadieron 0,166 g (1,7 mmol) de ciclopentano-1,3-diona y 0,03 g (0,15 mmol) de PTSA. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 hr. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante preparación TLC que eluye con CHCl₃/2N NH₃ en MeOH (9/1) para proporcionar 0,49 g del compuesto título. El compuesto se pudo purificar adicionalmente mediante HPLC en columna CHIRACEL AD que eluye con hexanos/EtOH (9/1). El compuesto pudo cristalizarse (mp = 216,5-217,5°C) a partir de hexanos/EtOAc o hexanos/EtOH. RMN ¹H CDCl₃: δ: 7,71 (1 H, s), 7,23 (2 H, s), 7,00 (2 H, m), 6,93 (2 H, t, J = 8,2 Hz), 4,89, 4,48 (1 H, s), 4,47 (1 H, m), 3,71, 3,48 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,28-3,17 (1 H, m), 2,95 (1 H, m), 2,95, 2,81 (1 H, m), 2,68 (2 H, m), 2,45 (2 H, m), 2,37 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,38 (1 H, m), 1,36 (3 H, t, J = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 556,0.

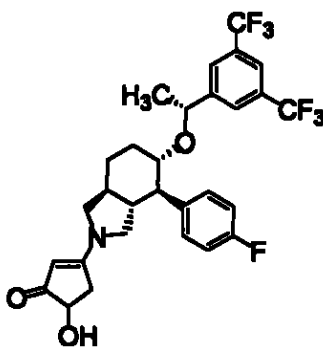
EJEMPLO 8



(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-N-metiloctahidro-2H-isoindol-2-carboxamida

- 5 A una disolución de ~20 mg (0,042 mmol) de (3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (Ejemplo 6) en ~2 ml de cloruro de metileno puro a RT se añadieron varias gotas de metilisocianato. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas. Varias gotas de NaOH acuoso 2 N se añadieron a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre el agente de secado, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante una preparación de TLC que eluye con EtOAc y se aisló el mayor producto de banda. El residuo se llevó en EtOAc y los sólidos se filtraron. El disolvente del filtrado se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,71 (1 H, s), 7,23 (2 H, s), 6,98 (2 H, m), 6,85 (2 H, m), 4,45 (1 H, m), 4,00 (1 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,36 (1 H, m), 3,08 (1 H, m), 2,93 (1 H, m), 2,77 (3 H, s), 2,55 (1 H, m), 2,45 (1 H, m), 2,10 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 2,00-1,70 (2 H, m), 1,70-1,50 (1 H, m), 1,30 (1 H, m), 1,30 (3 H, d, J = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 533,5.
- 15

EJEMPLO 9

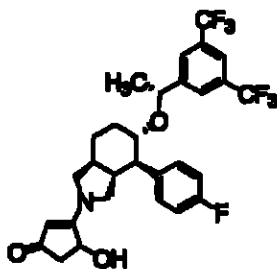


3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2*H*-isoindol-2-il]-5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona

- A una disolución de 20 mg (0,07 mmol) de 3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 7) y 170 mg (0,39 mmol) MoOPH en ~2 ml de THF puro bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadieron 0,076 ml (0,15 mmol) de disolución 2,0 M de KHMDS. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas; desactivándose después por la adición de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre el agente de secado y se filtraron. El residuo se purificó mediante una preparación de TLC que eluye con CHCl₃/NH₃ 2N en MeOH (9/1) para proporcionar el compuesto título como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,71 (1 H, s), 7,23 (2 H, s), 7,00 (2 H, m), 6,93 (2 H, t, J = 8,2 Hz), 4,85, 4,71 (1 H, s), 4,47 (1 H, m), 4,20 (1 H, m), 3,80-3,65 (1 H, m), 3,37 (1 H, m), 3,25-3,08 (1 H, m), 3,10-2,80 (3 H, m), 2,58 (1 H, m), 2,50-2,30 (1 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,35 (3 H, d, J = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 572,5. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC o columna CHIRACEL AS que eluye con hexanos/EtOH (85/15) para proporcionar los diastereómeros individuales.

20

EJEMPLO 10



- 3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2*H*-isoindol-2-il]-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona**

Etapas A: 4-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-[(1*R*)-1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-4-eno-1,3-diona

El compuesto título se preparó a partir de (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol (Ejemplo 6) y ciclopentano-1,2,4-triona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7. MS: (MH)⁺ 570,0

5 **Etapas B:** 3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2*H*-isoindol-2-il]-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona

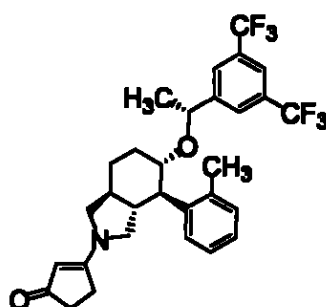
El compuesto título se prepara como una mezcla de diastereómeros del intermedio de la etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, etapa C (NaBH₄ en metanol).

RMN ¹H (CDCl₃): rotámeros; δ: 7,71 (1 H, s), 7,23 (2 H, s), 7,00 (2 H, m), 6,93 (2 H, t, J = 8,2

10 Hz), 4,88-4,65 (2 H, m), 4,46 (1 H, m), 4,07 (0,5 H, m), 3,83 (0,5 H, m), 3,55 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,28 (1 H, m), 2,97 (2 H, m), 2,92 (1 H, m), 2,58 (1 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,25 (1 H, m), 2,13 (1 H, m), 2,05 – 1,85 (2 H, m), 1,70 – 1,55 (2 H, m), 1,30 (3 H, 2d, J = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 572,5 Los diastereómeros se separaron mediante HPLC en columna CHIRACEL OD que eluye con hexanos/EtOH (85/15) para proporcionar los diastereómeros individuales.

15

EJEMPLO 11



20 3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)-octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

Etapas A: 2-(2-metilfenil)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida

El compuesto título se preparó a partir de ácido 2-(metilfenil)acético de acuerdo al procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa A. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,23 (4 H, m), 3,83 (2 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,28 (3 H, s), 2,36 (3 H, s).

25

Etapas B: 1-(2-metilfenil)but-3-en-2-ona

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa B. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,24 – 7,11 (4 H, m), 6,42 (1

H, dd, $J_1 = 14,2$ Hz, $J_2 = 11$ Hz). 6,34 (1 H, d, $J = 14,2$ Hz), 5,81 (1 H, d, $J = 11$ Hz), 3,90 (2 H, s) 2,26 (3 H, s).

Etapas C: 1E y 1Z *tert*-butil{[1-(2-metilbenciliden)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano

5 El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa C. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,22 – 7,07 (4 H, m), 6,40 (1 H, dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz), 5,85 (1 H, s), 5,54 (1 H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,19 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz) 2,28 (3 H, s).

10 **Etapas D:** 1,2-dicarboxilato de dietil 4-{{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(2-metilfenil)ciclohex-4-eno

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, etapa A y se usó sin purificación adicional.

15 **Etapas E:** 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*)-3-(2-metilfenil)-4-oxociclohexano y 1,2-dicarboxilato de dietil (1*R*,2*R*,3*S*)-3-(2-metilfenil)-4-oxociclohexano racémicos

20 Los compuestos título se prepararon a partir del intermedio de la etapa D de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, etapa B. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,26 – 7,09 (4 H, m), 4,23–4,12 (2 H, m), 3,90–3,80 (3 H, m), 3,32 (1 H, td, $J_1 = 13,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz), 3,28 (1 H, t, $J = 13$ Hz), 2,67 (2 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,09 (1 H, m), 1,25 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,83 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz).

25 **Etapas F:** 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano y 1,2-dicarboxilato de dietil (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano racémicos

Los compuestos título se prepararon a partir del intermedio de la etapa E de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 6, etapa C. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,20 – 7,10 (4 H, m), 4,15–4,07 (2 H, m), 3,88–3,66 (3 H, m), 3,09 (1 H, t), 2,83 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,24 – 2,15 (2 H, m), 1,68 (1 H, m), 1,57 (1 H, m), 1,25 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,83 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz),

30 **Etapas G:** 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano

La mezcla racémica de 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano y 1,2-dicarboxilato de dietil (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano (etapa F) se separó mediante HPLC quiral preparativa usando columna

CHIRACEL AD que eluye con heptanos/i-PrOH (9/1) para proporcionar el deseado primer isómero que eluye 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2-metil-fenil)-4-hidroxiciclohexano de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, Etapa D.

5 **Etapa H:** 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(2-metilfenil)ciclohexano

El compuesto título se preparó a partir del primer isómero que eluye 1,2-dicarboxilato de dietil (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano (etapa G) y 2,2,2-tricloroetanimidoato de (1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etilo (Ejemplo 6, etapa E) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, etapa F. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,65 (1 H, s), 7,15 (2 H, s), 7,08 – 6,92 (4 H, m), 4,25 (1 H, q, J = 6,0 Hz), 4,20–4,10 (2 H, m), 3,85–3,66 (2 H, m), 3,42 (1 H, m), 3,21 (1 H, t), 2,90–2,79 (2 H, m), 2,35 (1 H, m), 2,25 (1 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,69–1,56 (2 H, m), 1,30 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,23 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 0,77 (3 H, t, J = 7,2 Hz). El alcohol de partida que no ha reaccionado se puede recuperar aclarando la columna con un flujo de EtOH y reutilizándola en la reacción anterior.

Etapa I: [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-diil]dimetanol

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa H de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 6, etapa G. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,64 (1 H, s), 7,16 (2 H, s), 7,04 – 6,91 (4 H, m), 4,24 (1 H, q, J = 6,0 Hz), 3,74 (1 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,48 (1 H, m), 3,35–3,20 (2 H, m), 2,90 – 2,70 (2 H, m), 2,26 (1 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,85 (1 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,56–1,42 (3 H, m), 1,28 (3 H, t, J = 6,0 Hz).

25 **Etapa J:** [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-diil]di(metilen) dimetanesulfonato

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la Etapa I de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 6, etapa H y se usó sin purificación adicional.

30 **Etapa K:** (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aS*)-2-benzil-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-1*H*-isoindol

El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa J y benzilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, etapa L. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,64 (1 H, s), 7,32–7,25 (5 H, m), 7,18 (2 H, s), 7,04 – 6,97 (4 H, m), 4,25 (1 H, q, J = 6,0 Hz), 3,75 (1 H, d, J =

13,4 Hz), 3,65 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,40 (1 H, m), 2,90 (2 H, m), 2,54 – 2,30 (4 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,02 – 1,85 (3 H, m), 1,61 (1 H, m), 1,33 (3 H, t, $J = 6,0$ Hz), 1,30 (1 H, m).

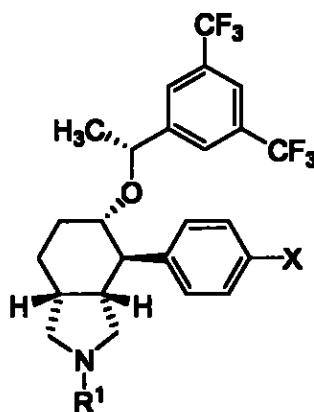
Etapas L: (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-1*H*-isoindol

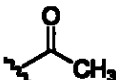
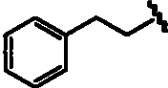
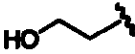
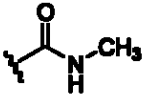
El compuesto título se preparó a partir del intermedio de la etapa K de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, etapa J. RMN ^1H (CDCl_3): δ : 7,64 (1 H, s), 7,18 (2 H, s), 7,04 – 6,97 (4 H, m), 4,25 (1 H, q, $J = 6,5$ Hz), 3,40 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,90-2,75 (2 H, m), 2,63 (1 H, t), 2,44 (1 H, t), 2,35 (1 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,05 (1 H, m), 1,86 – 1,72 (2 H, m), 1,61 (1 H, m), 1,33 – 1,20 (5 H, m).

Etapas M: 3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

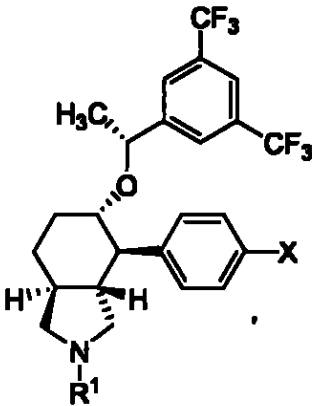
El compuesto título se preparó a partir del (3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-1*H*-isoindol (etapa L) y ciclopentano-1,3-diona de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 7. RMN ^1H (CDCl_3): rotámeros δ : 7,64 (1 H, s), 7,18 (2 H, s), 7,04 – 6,97 (4 H, m), 4,74, 4,53 (1 H, s), 4,42 (1 H, m), 3,68, 3,43 (1 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,93 (2 H, m), 2,86, 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,40 (2 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,20 (1 H, m), 2,17 (1 H, m), 2,10 – 1,94 (3 H, m), 1,58 (1 H, m), 1,40 (1 H, m), 1,28 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz). MS: $(\text{MH})^+$ 552,43

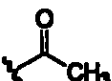
Usando procedimientos esencialmente comparables a aquellos descritos anteriormente se prepararon los compuestos de los siguientes ejemplos.

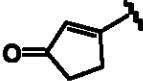
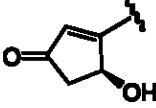
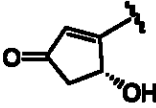
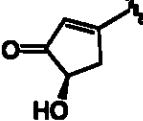
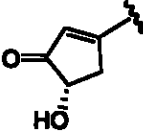
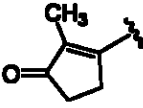
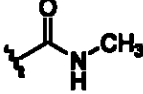


Ex. #	R ¹	X	Ión parental (MH ⁺) m/z
12		F	518,45
13		F	580,0
14		F	520,1
15		F	533,59

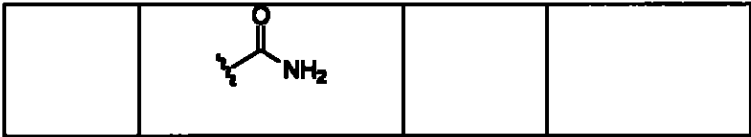
Usando procedimientos esencialmente comparables a aquellos descritos anteriormente se prepararon los compuestos de los siguientes ejemplos.



Ex. #	R ¹	X	Ión parental (MH ⁺) m/z
16		F	518,28

17	Me	F	490,25
18		H	538,7
19		F	572,5
20		F	572,5
21		F	572,5
22		F	572,5
23		F	570,0
24		F	533,05
25		F	519,0

74



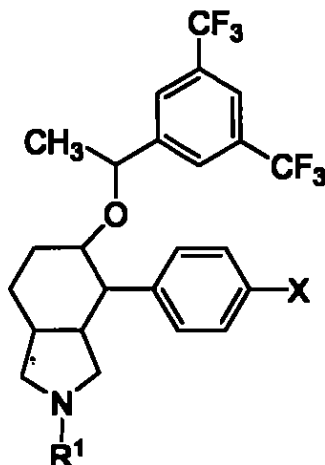
Mientras la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, aquellos expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, deleciones, o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y ámbito de la invención.

5

76

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

I

en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, el cual está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) ciclopentenona, la cual está insustituida o sustituida con hidroxilo, o metilo
- (4) -(CO)- alquilo C₁₋₆,
- (5) -(CO)-NH₂,
- (6) -(CO)-NHalquilo C₁₋₆, y
- (7) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆);

15

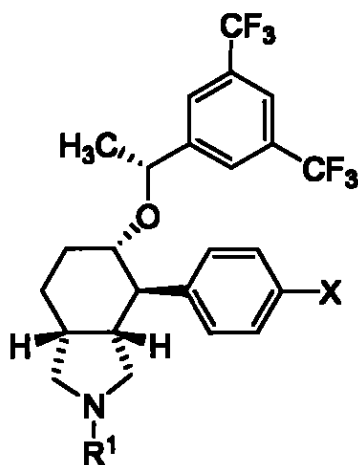
X se selecciona independientemente del grupo que consta de:

- (1) hidrógeno,
- (2) flúor, y
- (2) metilo;

20

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros individuales del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ia:

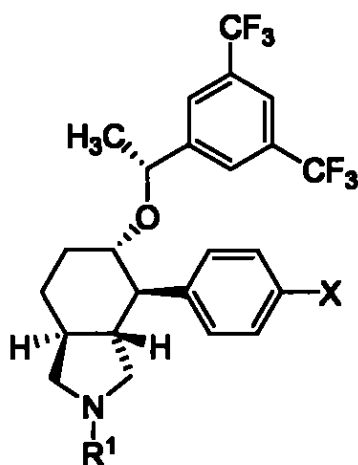


Ia

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros individuales del mismo.

5

3. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ib:



Ib

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y enantiómeros individuales y diastereómeros individuales del mismo.

10

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ se selecciona del grupo que consta de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,

15

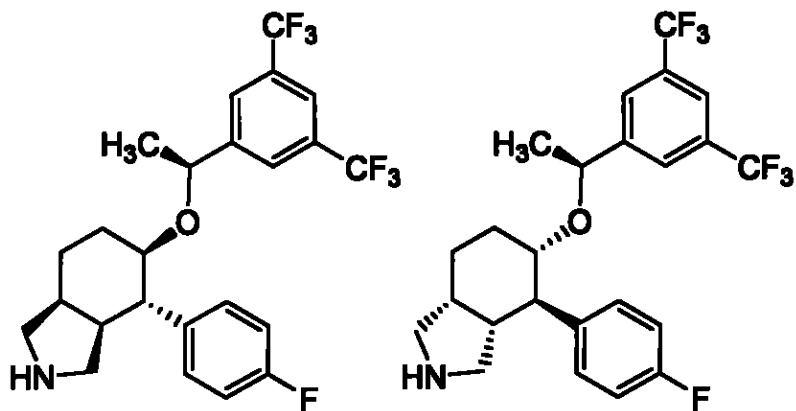
- 5
- (3) 2-feniletilo,
 (4) 2-hidroxietilo,
 (5) ciclopent-2-en-1-ona,
 (6) 5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,
 (7) 4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona
 (8) 2-metilciclopent-2-en-1-ona
 (9) acetilo,
 (10) acetamido,
 (11) metilo-acetamido, y
 10 (12) dimetilo-acetamido.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es hidrógeno.

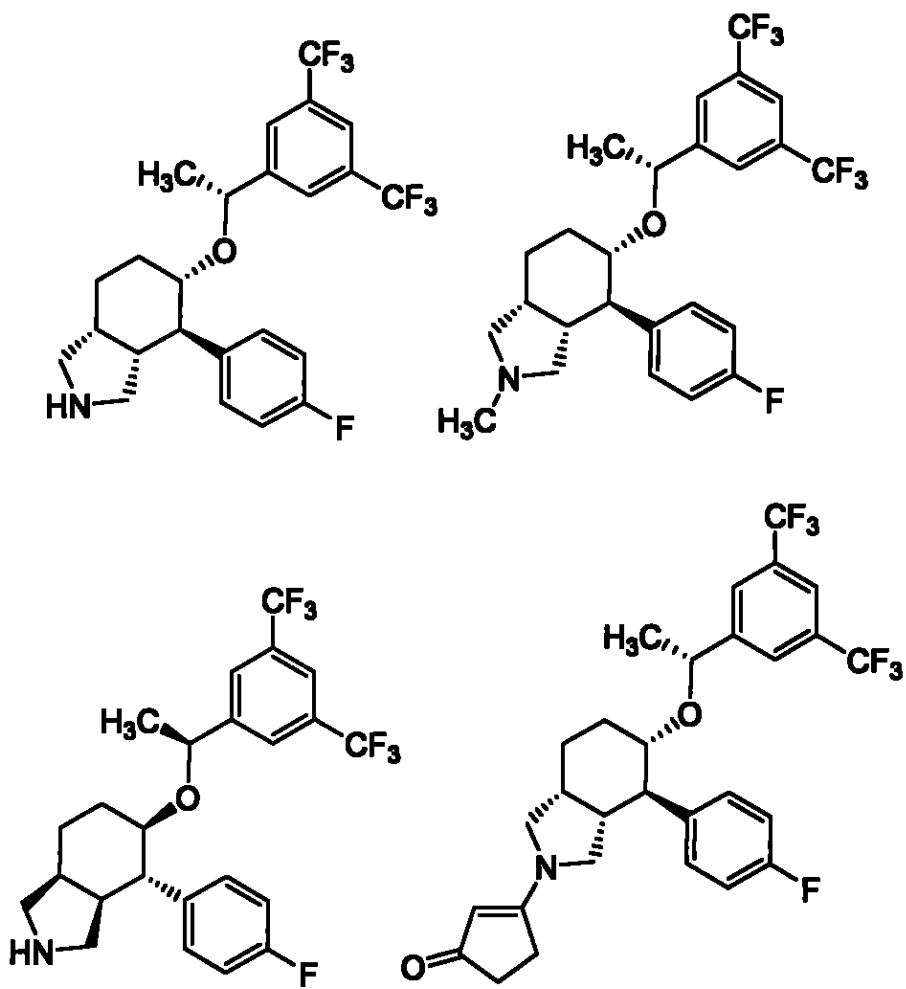
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es flúor.

15

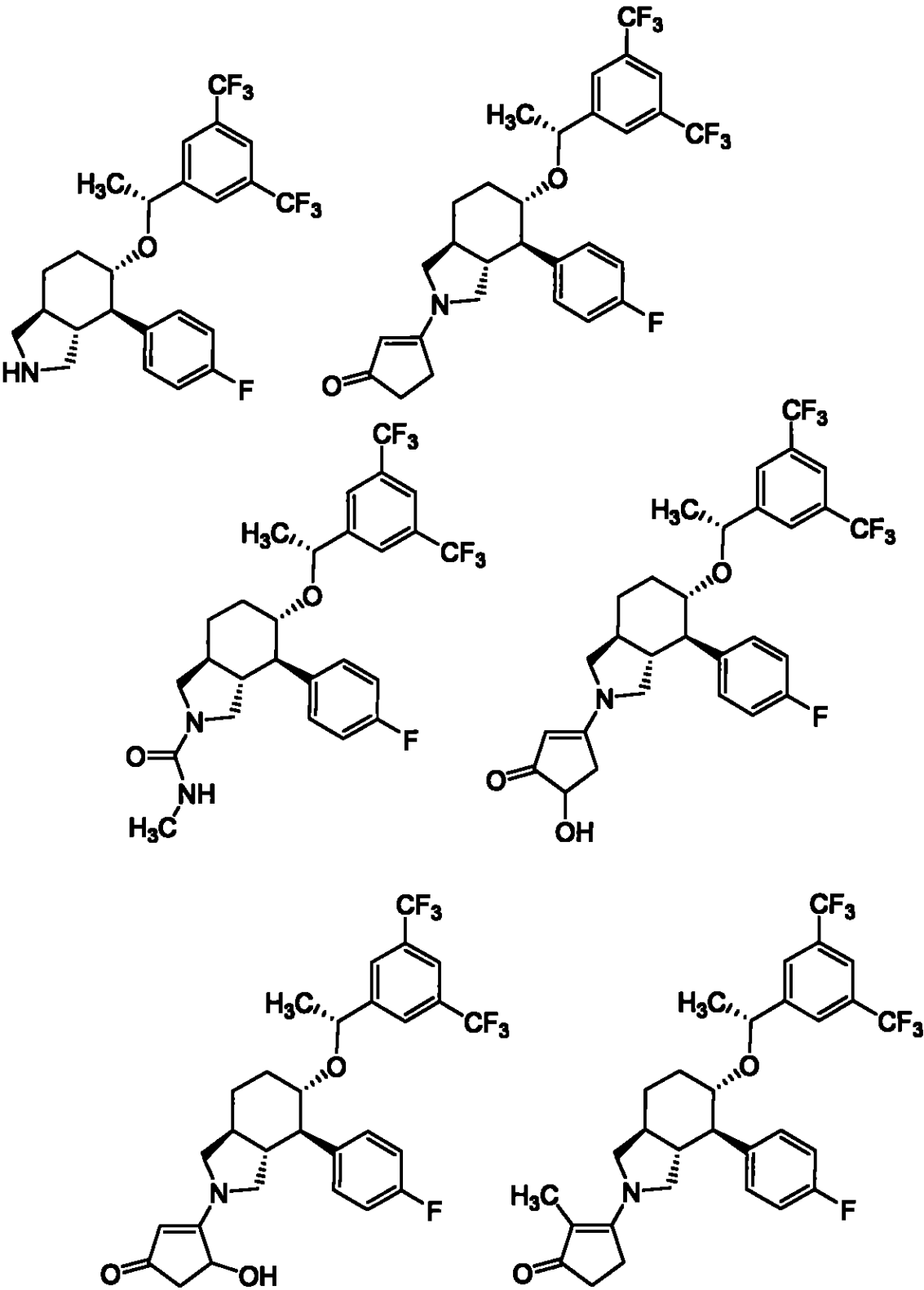
7. Un compuesto el cual se selecciona del grupo que consta de:

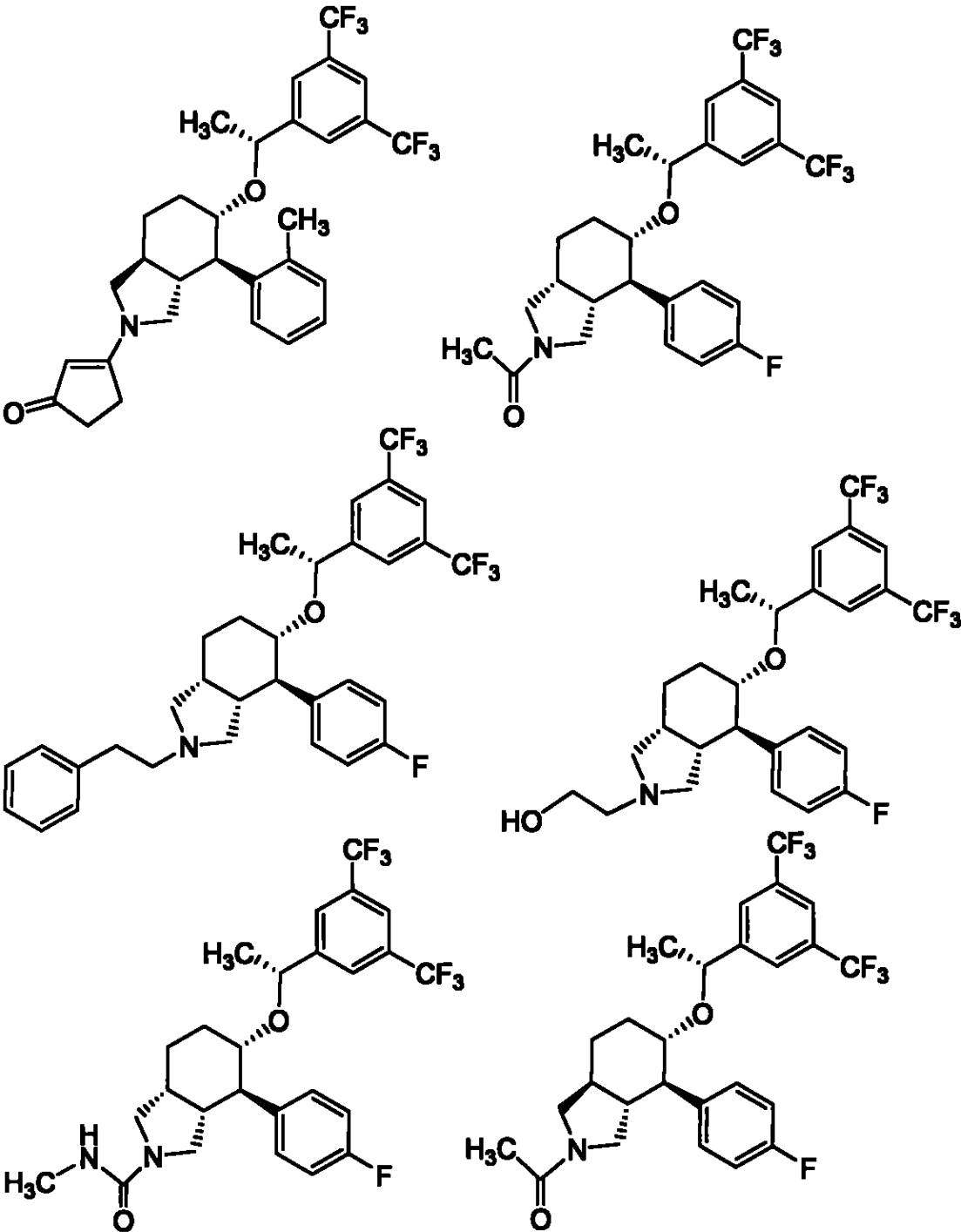


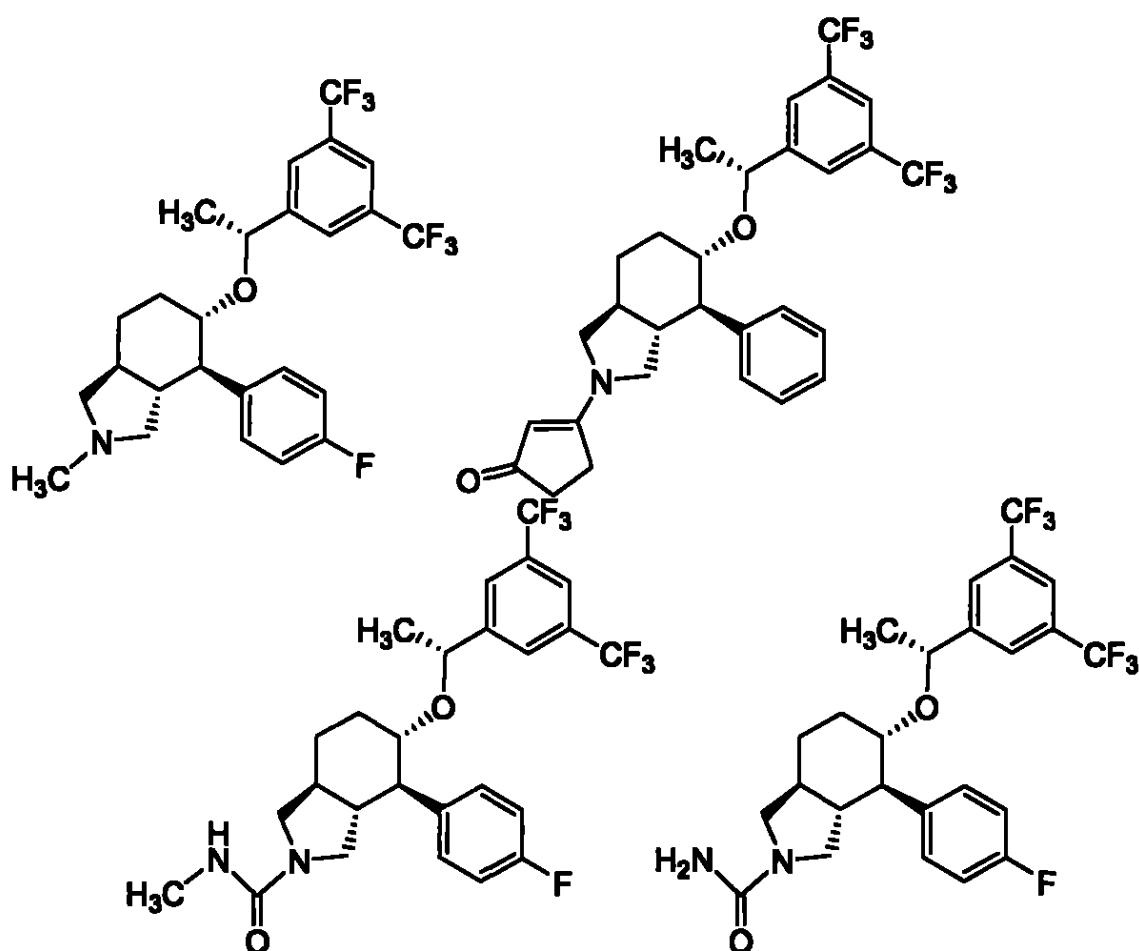
78



80







y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 8. Una composición farmacéutica la cual comprende un vehículo inerte y un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. Un procedimiento para la elaboración de un medicamento para antagonizar el efecto de la sustancia P en su sitio receptor o para el bloqueo de los receptores de neuroquinina-1 en un mamífero que comprende combinar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o diluyente farmacéutico.

15 10. Un procedimiento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fisiológico asociado con un exceso de taquiquininas en un mamífero que comprende combinar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un vehículo o diluyente farmacéutico.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-24-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L. Craig
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Cristy L. Craig, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 10 de julio de 2006
 7. por Bradley I. Abelow, Tesorero de New Jersey
 8. No. A264146
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 8177/06 MINJUSTICIA
ANTHONY SCORARDI TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

467868
Anda Escobar
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 25 A 11 55
Clive
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COLOMBIA

Yo, VERONICA BARONE, mediante el presente juro que la fotocopia adjunta de:
Cesión y Acuerdo de los EE.UU., Caso No. 21616Y, llamada "ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA TAQUININA", es una copia fiel, correcta y
completa del documento original para el cual tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

VERONICA BARONE

ASOCIADA AL PERSONAL II

Suscrito y juramentado ante mí, este día 3 de mayo de 2006.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 21616Y

Hay un sello repujado.

Cristy L. Craig

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

84

PATENTE

Número de Expediente del Apoderado 21616Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Jaime Lynn Bunda, Robert J. Devita, Jinlong Jiang, Sander G. Mills

de 16 Van Horn Place, Holland, PA 18966; 681 Westfield Avenue, Westfield, NJ 07090; 17 Clydesdale Road, Scotch Plains, NJ 07076; 6 Karen Court, Scotch Plains, NJ 07076

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc. una sociedad del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HIDROISOINDOLINA TAQUININA

descrito en una solicitud para Patentes que tiene Número de Expediente del Apoderado 21616PV y en la solicitud(es) No. Serial 60/539.913 presentada el 01/27/2004; No. Serial 60/561.227 presentada el 04/09/2004; No. Serial presentada el (si aplica),

86

y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes que puedan otorgarse para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reexpediciones y continuaciones de dicha solicitud para Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad sobre ello.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean expedidas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo pleno poder para traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, J. Eric Thies o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK & CO., Inc., para insertar el No. Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, NJ, este día 2 de diciembre de 2004.

(firma: ilegible)
Jaime Lynn Bunda

(firma: ilegible)
Robert J. DeVita

(firma: ilegible)
Jinlong Jiang

(firma: ilegible)
Sander G. Mills

87

PATENTE

Número de Expediente del Apoderado 21616Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Estado de New Jersey)
Condado de Union) ss.

Comparecieron personalmente ante mí las personas anteriormente nombradas
Jaime Lynn Bunda Jinlong Jiang Robert J. Devita Sander G. Mills

a quienes conozco y quien sé que son la persona(s) que ejecutó el instrumento
anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 2
de diciembre de 2004.

Violet Burgess
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 5/30/2007

(firma: ilegible)
Notario Público

Firmado en _____ este día ____ de _____ de
_____.

89

_____)
Condado de _____) ss.

Comparecieron personalmente ante mí las personas anteriormente nombradas _____ a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el instrumento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día ____ de _____ de _____.

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

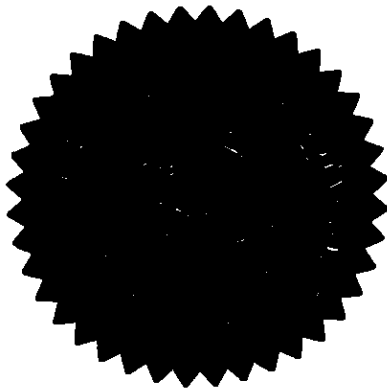
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JULY 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A264146
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

COLOMBIA

I, **VERONICA BARONE**, hereby swear that the attached photocopy of:

U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21616Y, entitled "HYDROISOINDOLINE TACHYKININ RECEPTOR ANTAGONISTS", is a true, correct, and complete copy of the original document for which I have custodial responsibility.

Veronica Barone
VERONICA BARONE
STAFF ASSOCIATE II

Subscribed and sworn to before me this 3rd day of May, 2006

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

Foreign Case No.: 21616Y

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006



ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Jaime Lynn Bunda, Robert J. Devita, Jinlong Jiang, Sander G. Mills

of 16 Van Horn Place, Holland, PA 18966; 681 Westfield Avenue, Westfield, NJ 07090; 17 Clydesdale Road, Scotch Plains, NJ 07076;
6 Karen Court, Scotch Plains, NJ 07076

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue,
City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all
countries, in and to certain inventions relating to

HYDROISOINDOILINE TACHYKININ RECEPTOR ANTAGONISTS

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21616PV and in application(s) Serial No. 60/539,913
filed on 01/27/2004 ; Serial No. 60/561,227 filed on 04/09/2004 ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial
Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and
continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming
priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal
representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful
oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any
and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed
are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, J. Eric Thies or an attorney with Power of Attorney in this application,
of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Rahway, NJ this 2nd day of December, 2004

Jaime Lynn Bunda
Jaime Lynn Bunda

Jinlong Jiang
Jinlong Jiang

Robert J. DeVita
Robert J. DeVita

Sander G. Mills
Sander G. Mills

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

92

STATE OF NEW JERSEY _____

County of UNION _____

SS.

Personally appeared before me the above-named Jaime Lynn Bunda Jinlong Jiang Robert J. DeVita Sander G. Mills

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 2nd day of December, 2004.

Justin P. Burgess
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 6/30/2007

Signed at _____ this _____ day of _____,

County of _____

SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____,

Notary Public

94

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 32
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

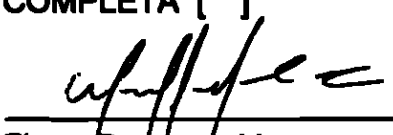
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 27 JUL 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia