



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-51365

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCION

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

261K 31/40; C07D 207/14; 261P 29/00; 25/00

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Mayo de 2007

P2007/OCG037

Ribh

SS

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-051385- -00000-0000

Fecha: 2007-05-23 15:03:26 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 198

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

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**S LICITANTE
(71)**Nombre: PFIZER INCDirección: 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017. E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTA.Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003643

Fecha

Noviembre 18, 2005Publicación Internacional No. WO 2006/056884

Fecha

Junio 1, 2006

6

Título (54) NUEVOS COMPUESTOS**Clasificación Internacional (51)** C07D 207/14, A61K 31/40 AG, JP 29/00, 25/00**Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Noviembre 23, 2004

(31) Número de Solicitud

0425766.3

9

Comprobante de pago No. 07 - 38.944Fecha Mayo 15, 2007

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 06-051.757

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/003643**PAUL VINCENT FISH**

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

THOMAS RYCKMANS

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Bélgica

ALAN STOBIE

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

FLORIAN WAKENHUT

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Francesa

GAVIN ALISTAIR WHITLOCK

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-051365- -00000-0000

Fecha: 2007-05-23 15:03:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 .PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONA:II
Act 411 PRESENTACION Folios: 198

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 38,944
FECHA : MAYO 15 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331059	15/05/2007	3,374,000.00

***** 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	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

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

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

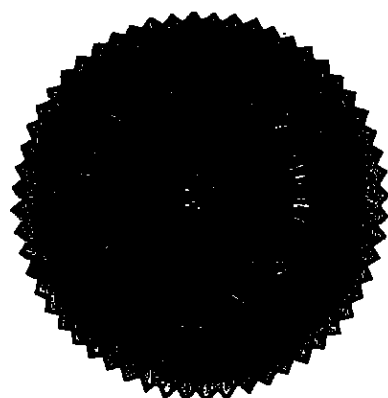
domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

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

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

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

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

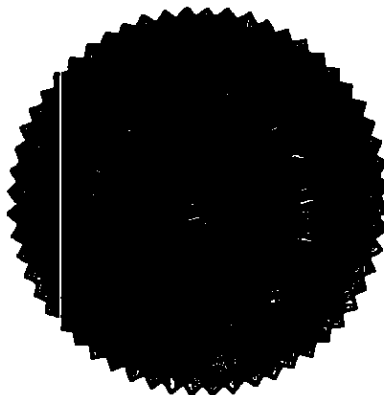
This 14th

Day Of

July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE BINGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

Certified/Ancsté
6. the/le 17 July 2003

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

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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

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

Sébase que Yo, GREGORY JOHN TAYLOR, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que el documento adjunto a la presente, llamado

CESION, firmado por Paul Vincent FISH, Thomas RYCKMANS, Alan STOBIE, Florian WAKENHUT y Gavin Alistair WHITLOCK.

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, el día de hoy 13 de Marzo de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor
Notario Público
37 Meadway,
Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,
Reino Unido
13-03-2007

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|------------------------|
| 5. en Londres | 6. el 15 Marzo de 2007 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H321426 | |
| 9. Sello / Estampilla | 10. Firma: Z. Ahmed |
| [Sellado] | [Firmado] |

CESIÓN

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros **PFIZER LIMITED.**, sociedad constituida en virtud de las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por medio del presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en COMPUESTOS NOVEDOSOS, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Paul Vincent FISH

Sandwich, Kent, England – 1 Septiembre 2005 - Paul Vincent FISH

(Fdo) Thomas RYCKMANS

Sandwich, Kent, England – 1 Septiembre 2005 - Thomas RYCKMANS

(Fdo) Alan STOBIE

Sandwich, Kent, England – 1 Septiembre 2005 - Alan STOBIE

(Fdo) Florian WAKENHUT

Sandwich, Kent, England – 1 Septiembre 2005 - Florian WAKENHUT

(Fdo) Gavin Alistair WHITLOCK

Sandwich, Kent, England – 1 Septiembre 2005 - Gavin Alistair
WHITLOCK

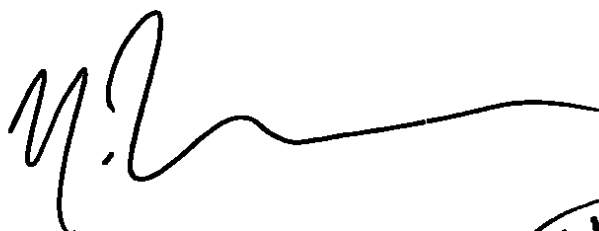
BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that the document annexed hereto, namely

ASSIGNMENT signed by Paul Vincent FISH, Thomas RYCKMANS, Alan STOBIE, Florian WAKENHUT and Gavin Alistair WHITLOCK..

has this day been presented to me by Blair Consular Services Limited on behalf of their client Pfizer Limited, and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document

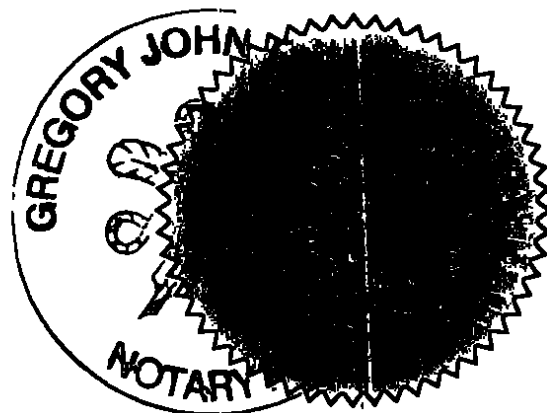
SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 13th March 2007



Gregory John Taylor
Notary Public

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

13.03.07



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d Irlande du Nord
- This public document / Le present acte public
- 2 Has been signed by Gregory John Taylor
a ete signe par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualite de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revetu du sceau/timbre de
- 5 at London/à Londres
- Certified/Attesté
6 the/le 15 March 2007
- 7 by Her Majesty s Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
- 8 Number/sous No H321426
- 9 Stamp
timbre
- 10 Signature Z. Ahmed



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d Etat

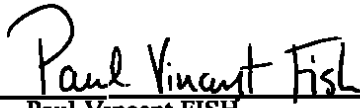
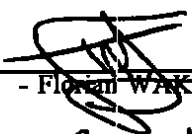
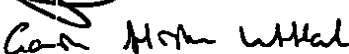
If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

12

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of **England** whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NOVEL COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

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

	01/09/05
Sandwich, Kent, England - Paul Vincent FISH	
	01/09/05
Sandwich, Kent, England - Thomas RYCKMANS	
	01/09/05
Sandwich, Kent, England - Alan STOBIE	
	01/09/05
Sandwich, Kent, England - Florian WAKENHUT	
	01/09/05
Sandwich, Kent, England - Gavin Alistair WHITLOCK	

Sébase que Yo, GREGORY JOHN TAYLOR, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que el documento adjunto a la presente, llamado

CESION, firmado por Stephane Drouin

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, el día de hoy 13 de Marzo de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor
Notario Público
37 Meadway,
Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,
Reino Unido
13-03-2007

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|----------------------------------|
| 5. en Londres | 6. el 15 Marzo de 2007 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H321427 | |
| 9. Sello / Estampilla
[Sellado] | 10. Firma: Z. Ahmed
[Firmado] |

CESIÓN

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en COMPUESTOS NOVEDOSOS en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta Cesión.

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

PFIZER LTD.

(Fdo) STEPHANE DROUIN

Sandwich, Kent, England – 8 Septiembre-2005 - Stephan DROUIN,
Directora Ejecutiva, del Departamento Europeo de patentes.

BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by STEPHANE DROUIN.

has this day been presented to me by Blair Consular Services Limited on behalf of their client Pfizer Limited, and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

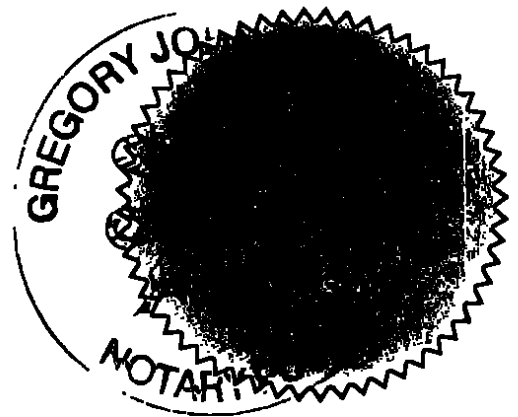
SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 13th March 2007.



Gregory John Taylor
Notary Public

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

13-03-07



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

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

This public document / Le présent acte public
- 2 Has been signed by Gregory John Taylor
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
- 5 at London/a Londres
6 the/le 15 March 2007
- 7 by Her Majesty s Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
- 8 Number/sous No H321427
- 9 Stamp
timbre
- 10 Signature Z Ahmed



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

NOVEL COMPOUNDS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

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

PFIZER LIMITED

21410
Sandwich, Kent, England -  - **STEPHANIE DROUIN, EXECUTIVE DIRECTOR, EUROPEAN PHARMA**
PATENT DEPARTMENT

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2006/056884
PCT/IB2005/003643 18EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

09 JUN 2006

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

DROUIN, Stephane
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
ROYAUME-UNINOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHEDDate of mailing (day/month/year)
01 June 2006 (01.06.2006)Applicant's or agent's file reference
PC32649A

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2005/003643International filing date (day/month/year)
18 November 2005 (18.11.2005)Priority date (day/month/year)
23 November 2004 (23.11.2004)

Applicant

PFIZER LIMITED et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

copy of the international application as published by the International Bureau on 01 June 2006 (01.06.2006) under
No. WO 2006/056884copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

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

Authorized officer

Cecile Chatel

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 60

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
1 June 2006 (01.06.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/056884 A1(51) International Patent Classification:
C07D 207/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)Kent CT13 9NJ (GB). WHITLOCK, Gavin, Alistair
[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(21) International Application Number:
PCT/IB2005/003643(74) Agent: DROUIN, Stephane; Pfizer Research and Devel-
opment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(22) International Filing Date:
18 November 2005 (18.11.2005)(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0425766.3 23 November 2004 (23.11.2004) GB(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

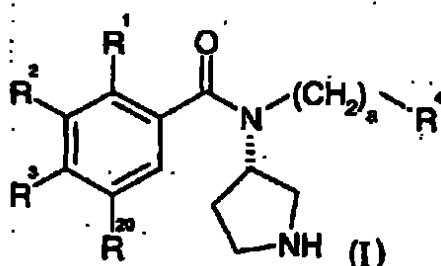
(75) Inventors/Applicants (for US only): FISH, Paul, Vin-
cent [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). RYCK-
MANS, Thomas [BE/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). STOBIE, Alan [GB/GB]; Pfizer Global Research
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB). WAKENHUT, Florian [FR/GB]; Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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

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

(54) Title: N-[(3S)-PYRROLIDIN-3-YL]-BENZAMIDE DERIVATIVES AS MONOAMINE RE-UP TAKE INHIBITORS

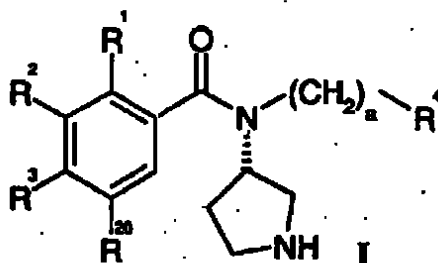
(57) Abstract: A compound of Formula (I) and pharmaceutically and/or
veterinarily acceptable derivatives thereof, wherein: R^1 , R^2 , R^3 and R^{20} are
each independently H, Cl, Br, F, I, CF_3 , OCF_3 , Me or Et; R^1 is het or C_{3-7}
cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, alkoxyalkyl con-
taining 2 to 4 carbon atoms or $-S-(C_{1-4} \text{ alkyl})$; a is 0 or 1; and het is a non-arom-
atic 4-, 5- or 6- membered heterocycle which contains at least one N, O
or S heteroatom, optionally fused to a 5- or 6- membered carbocyclic group
or a second 4-, 5- or 6- membered heterocycle which contains at least one
N, O or S heteroatom, wherein the het group is optionally substituted by
at least one substituent independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy,
OH, halo, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , hydroxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl and
 C_{1-4} alkyl- $S-C_{1-4}$ alkyl; provided that at least one of R^1 , R^2 and R^3 are otherthan H. The compounds of the invention exhibit activity as both serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors and therefore have
utility in a variety of therapeutic areas, for example urinary incontinence.

N-(3S)-PYRROLIDIN-3-YL-1-BENZAMIDE DERIVATIVES AS MONOAMINE RE-UPTAKE INHIBITORS

This invention relates to novel amide compounds which inhibit monoamine re-uptake, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine.

The compounds of the invention exhibit activity as serotonin and/or noradrenaline re-uptake inhibitors and therefore have utility in a variety of therapeutic areas. For example, the compounds of the invention are of use in the treatment of disorders in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, more particularly disorders in which inhibition of re-uptake of serotonin or noradrenaline is implicated. Furthermore, the compounds of the invention are of use in disorders in which inhibition of both serotonin and noradrenaline is implicated, such as urinary incontinence. Additionally, the compounds of the invention are of use in disorders in which it may be desired to inhibit preferentially the reuptake of one of noradrenaline or serotonin compared with the other, such as pain, fibromyalgia, ADHD and depression.

According to a first aspect, the invention provides a compound of formula (I),



and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^3 and R^{20} are each independently H, Cl, Br, F, I, CF_3 , OCF_3 , Me or Et;

R^4 is het or C_{3-7} cycloalkyl, optionally substituted by C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, alkoxyalkyl containing 2 to 4 carbon atoms, or $-S-(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

a is 0 or 1; and

het is a non-aromatic 4-, 5- or 6- membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, optionally fused to a 5- or 6- membered carbocyclic group or a second 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, wherein the het group is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkyl-S- C_{1-6} alkyl;

provided that at least one of R^1 , R^2 and R^3 is other than H.

In an embodiment of the invention, R^1 is Cl, Br, F, I, CF_3 , Me or Et; and R^2 and R^3 are each independently H, Cl, Br, F, I, CF_3 , Me or Et. In a further embodiment, R^1 and R^2 are each independently Cl, Br, F, I, CF_3 , Me or Et and R^3 is H, Cl, Br, F, I, CF_3 , Me or Et. In a still further embodiment, R^1 is Cl, Me or CF_3 ; R^2 is H, Cl or F; and R^3 is H, Cl or F.

21

2
According to a further embodiment of the invention, R^2 and R^{20} are other than H. In such an embodiment, R^2 and R^{20} may each be independently Cl, F, CF_3 , Me or Et.

According to a still further embodiment of the invention, R^1 , R^2 and R^{20} are other than H. In such an embodiment, R^1 , R^2 and R^{20} may each be independently Cl, F, CF_3 , Me or Et.

According to a yet further embodiment of the invention, R^1 , R^3 and R^{20} are other than H. In such an embodiment, R^1 , R^3 and R^{20} may each be independently Cl, F, CF_3 , Me or Et.

According to any embodiment of the invention described above, R^4 may be C_{3-7} cycloalkyl, optionally substituted by C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, alkoxyalkyl containing 2 to 4 carbon atoms or $-S-(C_{1-4} \text{ alkyl})$.

According to a further embodiment, R^4 may be C_{3-7} cycloalkyl, optionally substituted by Me or Et.

According to any embodiment of the invention described above, a may be 0.

According to any embodiment of the invention described above, the het group may be substituted by one, two or three substituents independently selected from halo, OH, C_{1-4} alkyl and CF_3 . In a further embodiment, the het group of a compound as defined above with reference to the first aspect of the invention and any of the specific embodiments may be unsubstituted.

In a further embodiment, the invention provides a compound selected from:

2,3-dichloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-cyclopentyl-4-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
3-chloro-*N*-cyclopentyl-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cyclopentyl-3-fluoro-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cyclopentyl-3-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cyclohexyl-3-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cyclohexyl-3-fluoro-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-cyclobutyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cyclobutylmethyl-2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylbenzamide,
2-chloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
N-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
N-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
2,3-Dichloro-*N*-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
3-Chloro-2-methyl-*N*-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,

N-(cyclobutylmethyl)-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
or pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof.

By pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivative it is meant any pharmaceutically or veterinarily acceptable salt, solvate, ester or amide, or salt or solvate of such ester or amide, of the compound of formula (I), or any other compound which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof.

For pharmaceutical or veterinary use, the salts referred to above will be the pharmaceutically or veterinarily acceptable salts, but other salts may find use, for example in the preparation of a compounds of formula (I) and the pharmaceutically or veterinarily acceptable salts thereof.

The aforementioned pharmaceutically or veterinarily acceptable salts include the acid addition salts thereof and the base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, camsylate, citrate, hemicitrate, edisylate, hemiedisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methanesulphate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate and tosylate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the compound and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates of the compound of formula (I).

Also within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included in this invention are complexes of the pharmaceutical drug

which contain two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

The compounds of formula (I) may be modified to provide pharmaceutically or veterinarily acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds. Examples of such derivatives are described in: Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538; Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 - 316; and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference) and include: esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, sulphonamides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

It will be further appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (ibid) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within compounds of the invention.

The compounds of formula (I) contain one or more chiral centres, by virtue of the asymmetric carbon atom of the pyrrolidin-3-yl moiety and further asymmetric carbon atoms as may be defined by certain meanings of R⁴. Although the stereochemistry at the 3-position is fixed, any further chiral centres may exist in any possible stereoisomeric form.

It is to be understood that the present invention encompasses all isomers of the compounds of the invention, including all geometric, tautomeric and optical forms (with the exception of the chiral centre at the 3-position of the pyrrolidinyl moiety), and mixtures thereof (e.g. tautomeric or racemic mixtures).

The compounds of the invention may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form α -pyridonyl.

It is to be understood that the present invention includes radiolabelled compounds of formula (I).

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically and veterinarily acceptable derivatives thereof may also be able to exist in more than one crystal form, a characteristic known as polymorphism. All such polymorphic forms ("polymorphs") are encompassed within the scope of the invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes in temperature or pressure or both, and can also result from variations in the crystallisation process. Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics, and typically the x-ray diffraction patterns, solubility behaviour, and melting point of the compound are used to distinguish polymorphs.

Unless otherwise indicated, any alkyl group may be straight or branched and is of 1 to 8 carbon atoms, such as 1 to 6 carbon atoms or 1 to 4 carbon atoms, for example a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl or t-butyl group. Where the alkyl group contains more than one carbon atom, it may be unsaturated. Thus, the term C₁₋₆ alkyl includes C₂₋₆ alkenyl and C₂₋₆ alkynyl. Similarly, the term C₁₋₄ alkyl includes C₂₋₄ alkenyl and C₂₋₄ alkynyl, and the term C₁₋₄ alkyl includes C₂₋₄ alkenyl and C₂₋₄ alkynyl.

The term halogen is used to represent fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Unless otherwise indicated, the term het includes any non-aromatic, saturated or unsaturated 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains up to 4 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of such heterocyclic groups included furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, pyridyl, piperidinyl, dioxanyl, morpholino, dithianyl, thiomorpholino, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, sulfolanyl, tetrazolyl, triazinyl, azepinyl, oxazapinyl, thiazepinyl, diazepinyl and thiazolinyl. In addition, the term heterocycle includes fused heterocyclyl groups, for example benzimidazolyl, benzoxazolyl, imidazopyridinyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, oxazolopyridinyl, benzofuranyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, dihydroquinazdinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl. The terms het, heterocyclyl and heterocyclic should be similarly construed.

For the avoidance of doubt, unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternative groups, the selected groups may be the same or different. Further, the term independently means that where more than one substituent is selected from a number of possible substituents, those substituents may be the same or different.

Hereinafter, the compounds of formula (I), and their pharmaceutically and veterinarily acceptable derivatives, the radiolabelled analogues of the foregoing, the isomers of the foregoing, and the polymorphs of the foregoing, are referred to as "compounds of the invention".

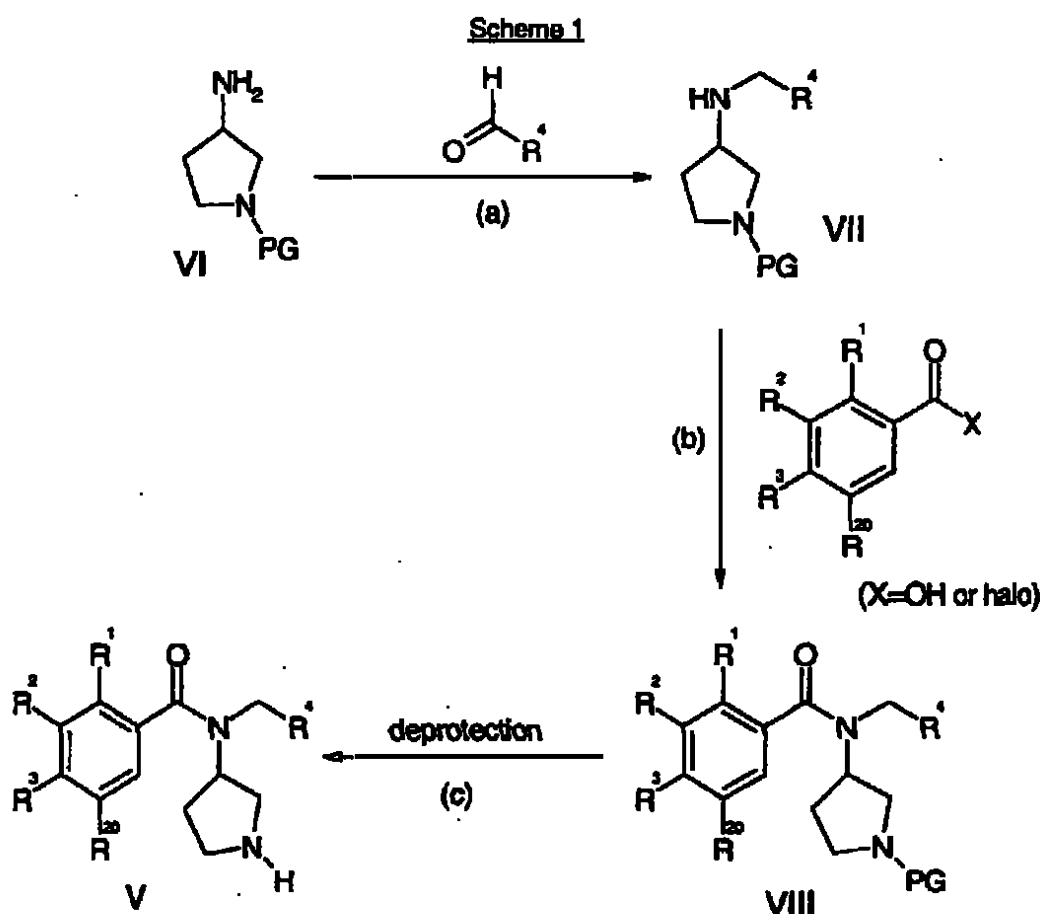
In one embodiment of the invention, the compounds of the invention are the pharmaceutically and veterinarily acceptable derivatives of compounds of formula (I), such as the pharmaceutically or veterinarily acceptable salts or solvates of compounds of formula (I) (e.g. pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of compounds of formula (I)).

In a still further embodiment of the invention, there is provided a compound of the invention which is an inhibitor of serotonin and/or noradrenaline monoamine re-uptake, having SRI or NRI KI values of 200nM or less. In a further embodiment, the compound has SRI and/or NRI KI values of 100nM or less. In a yet further embodiment, the compound has SRI or NRI KI values of 50nM or less. In a still further

6

embodiment, the compound has SRI and NRI Ki values of 50nM or less. In a still yet further embodiment, the compound has SRI and NRI Ki values of 25nM or less.

According to Scheme 1, compounds of Formula (V) (i.e. a compound of Formula (I) wherein a is 1) may be prepared from compounds of Formula (VI) by reaction with an aldehyde $R^4\text{CHO}$, followed by reaction with an acid or acid halide as shown (i.e. where X is OH or halo) and deprotection.



In the above scheme, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^{20} are as defined above, a is 1 and PG is a suitable protecting group.

(a) – Reductive Amination

The reaction of the 1° amine (VI) with the aldehyde to form the 2° amine (VII) is a reductive amination reaction, in which the dehydration of the amine and the aldehyde is followed by reduction of the formed imine by a metal hydride reagent or hydrogenation, in a suitable solvent at room temperature.

In this reaction, equimolar amounts of amine and aldehyde are typically treated with either sodium triacetoxyborohydride (STAB), $\text{NaCN}(\text{BH})_2$ or NaBH_4 , in a suitable solvent (e.g. DCM, THF) at room temperature for 1 to 24 hours. Alternatively, an excess of a reducing agent (e.g. NaBH_4 , LiAlH_4 , STAB) in a suitable solvent (e.g. THF, MeOH, EtOH) is added after the amine and aldehyde have been mixed for 1-

18 hours, optionally in the presence of a drying agent (e.g. molecular sieve) or with the removal of water using Dean-Stark apparatus with a suitable solvent (e.g. toluene, xylene). A further alternative involves catalytic hydrogenation in the presence of a palladium or nickel catalyst (e.g. Pd/C, Raney® Ni) under an atmosphere of H₂, optionally at elevated temperature and pressure, in a suitable solvent (e.g. EtOH).

A more specific example of the reductive amination involves treatment of the aldehyde with the amine in the presence of either 10% Pd/C, optionally in the presence of triethylamine, in ethanol under about 415 kPa (about 60psi) of hydrogen at room temperature for 18 hours, or an excess of sodium borohydride in methanol at room temperature for 6 hours.

It will be apparent to those skilled in the art that instead of an aldehyde, a ketone or other suitable carbonyl-containing reagent could be used under suitable conditions in the reductive amination step.

(b) – Amide Formation

The formation of a peptide linkage between the acid or acid halide and the amine (VII) may be undertaken by using either:

- (i) the acyl halide and the amine (VII), with an excess of acid acceptor in a suitable solvent, or
- (ii) the acid, optionally with a conventional coupling agent, and the amine (VII), optionally in the presence of a catalyst, with an excess of acid acceptor in a suitable solvent.

Examples of such reaction are as follows:

- (i) An acid chloride (optionally generated in-situ) is reacted with an excess of the amine (VII), optionally with an excess of 3° amine such as Et₃N, Hünig's base or NMM, in DCM, toluene or dioxane; optionally at elevated temperature for 1 to 24 hrs;
- (ii) An acid, WSCDI / DCCl / TBTU and HOBT / HOAT, is reacted with an excess of amine (VII) and an excess of NMM, Et₃N, Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at rt. for 4 to 48 hrs; or
- (iii) An acid and PYBOP®/PyBOP®/Mukaiyama's reagent is reacted with an excess of amine (VII) and an excess of NMM, Et₃N, Hünig's base in THF, toluene, DCM or EtOAc, at rt. for 4 to 24 hrs.

Where the acid halide is an acid chloride (i.e. X=Cl), this may be generated in-situ by standard methodology and then reacted with the amine (VII) and triethylamine in dichloromethane at 70°C for 90 minutes.

(c) – Deprotection

Where PG is a suitable amine-protecting group, preferably BOC, trifluoroacetate or benzyl, the removal of PG from (VIII), to form the unprotected amine (V), is performed by a method selective to the protecting group as detailed in "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, by TW Greene and PGM Wuts. John Wiley and Sons, Inc., 1999, incorporated herein by reference.

Examples of such deprotection reactions are as follows:

When PG is BOC, the deprotection involves treatment of (VIII) with an excess of strong acid (e.g. HCl, TFA) at room temperature in a suitable solvent (e.g. DCM, EtOAc, dioxan).

When PG is trifluoroacetate, the deprotection involves treatment of (VIII) with a base (e.g. K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NH_3 , $Ba(OH)_2$) in an alcoholic solvent (e.g. MeOH, EtOH), optionally with water and optionally at elevated temperature.

When PG is Bz, the deprotection involves either transfer hydrogenation with a transition metal or transition metal salt hydrogenation catalyst (e.g. Pd/C, $Pd(OH)_2$) in the presence of a hydrogen donor (e.g. $NH_4^+HCO_2^-$) in a polar solvent (e.g. tetrahydrofuran, ethanol, methanol) optionally at elevated temperature and/or pressure, or catalytic hydrogenation in the presence of a palladium or nickel catalyst (e.g. Pd/C, Raney® Ni) under an atmosphere of H_2 , optionally at elevated temperature and pressure, in a suitable solvent.

More specifically:

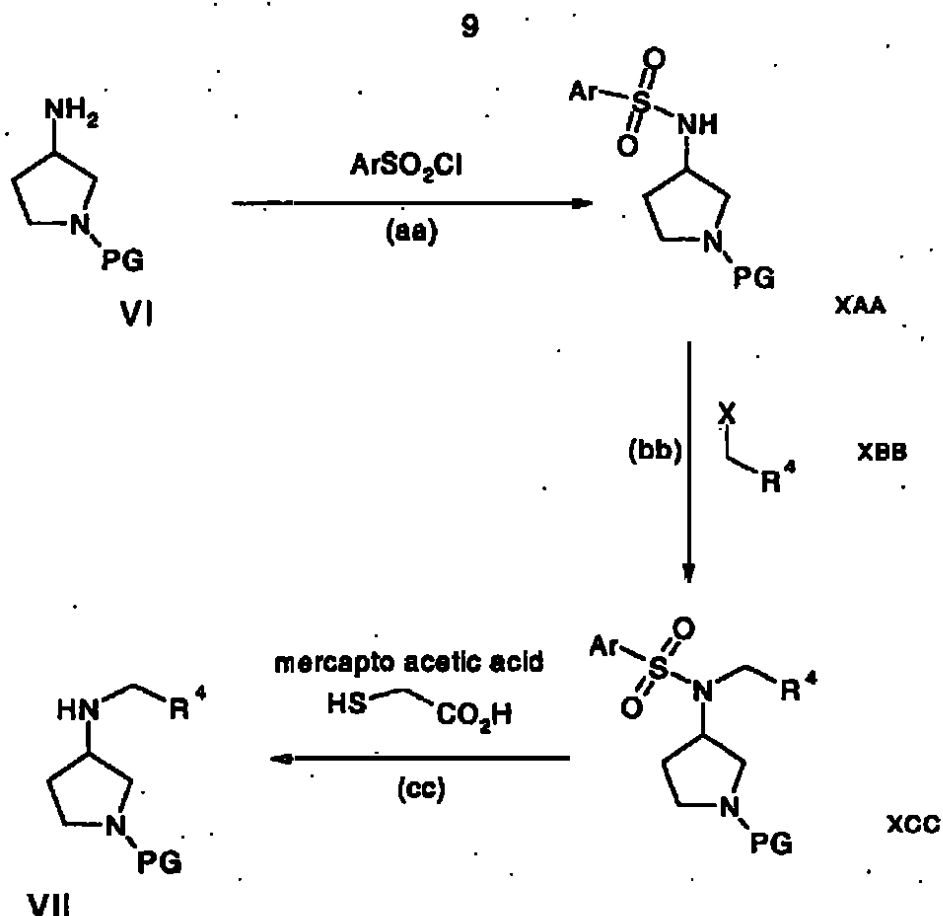
When PG is BOC, the deprotection involves treatment with either an excess of 4M hydrochloric acid in dioxan for 18 hours at room temperature or with TFA in DCM for 4.5 hours at RT.

When PG is trifluoroacetate, the deprotection involves treatment with K_2CO_3 in methanol:water mixture (5:1 to 10:1) at room temperature for 18 hours.

When PG is Bz, the deprotection involves treatment with $NH_4^+HCO_2^-$ and 10% Pd/C in ethanol under gentle reflux for between 6 and 20 hours.

Alternative methods for preparing the secondary amine compound (VII) from the primary amine compound (VI) are described in Schemes 1a and 1b below.

Scheme 1a



Wherein PG is a suitable protecting group and R^4 is as defined above.

According to scheme 1a, compounds of formula VII can be prepared from compounds of formula VI by reaction with a sulfonyl chloride, followed by alkylation of the resulting sulfonyl amide, and then removal of the sulfonyl moiety

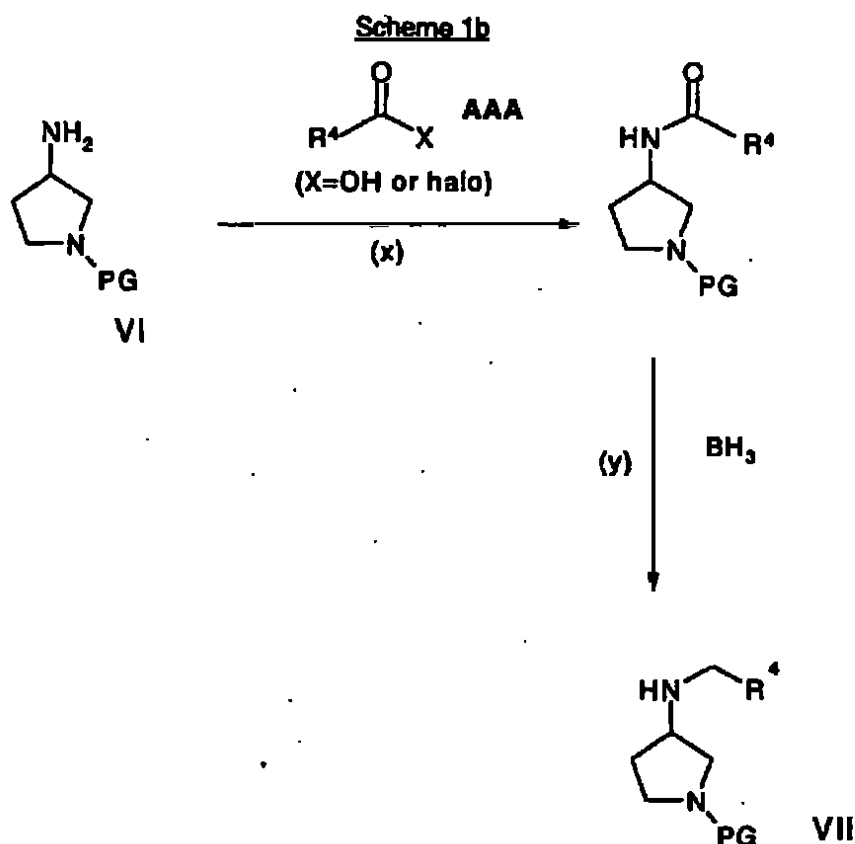
(aa) Preparation of the sulfonyl amide. Reaction of equimolar amounts of the primary amine (VI) and a sulfonyl chloride such as 2,4-dinitrobenzenesulphonyl chloride in a suitable solvent (such as DCM, THF or Toluene) in the presence of an organic base (such as pyridine or 2,6-lutidine) or an inorganic base (such as a carbonate salt) for up to 24 hours affords the sulfonylamide (XAA).

(bb) Alkylation of Sulfonylamide XAA. The sulfonylamide of formula XAA is alkylated using an activated alkylating agent XBB, where X is a leaving group such as halogen (such as an iodo, a bromo or a chloro) or a sulfonyl ester (such as a mesylate) in the presence of an organic or an inorganic base, in a suitable solvent (such as DMF or THF). Alternatively the alkylation of sulfonylamide of formula XAA can be achieved using an alcohol XBB (where X is OH), a phosphane (such as triphenyl phosphane) and an azodicarboxylate compound (such as DIAD) in a suitable solvent, such as THF, for up to 24 hours at a temperature between -20°C and 45°C .

(cc) Removal of the sulfonyl group. A compound of formula XCC is treated with an organic base (such as triethyl amine) or an inorganic base (such as a carbonate or a hydroxide) in a suitable solvent (such as

10

DCM, THF or a lower alcohol) and with a thiol (such as mercaptoacetic acid) for up to 24 hours, optionally at an elevated temperature.



In the above scheme, R^4 is as defined above and PG is a protecting group.

Acylation-Reduction

According to Scheme 1b, compounds of Formula (VII) may be prepared from 1° amine of Formula (VI) by reaction with a carboxylic acid or acid halide AAA (optionally prepared in-situ) R^4COX (where X is OH or halo), followed by reaction with a reducing agent, such as borane.

(x) – Amide Formation

The formation of a peptide linkage between the acid or acid halide and the 1° amine (VI) may be undertaken by using either:

- (i) the acyl halide and the amine (VI), with an excess of acid acceptor in a suitable solvent, or
- (ii) the acid, optionally with a conventional coupling agent; and the amine (VI), optionally in the presence of a catalyst, with an excess of acid acceptor in a suitable solvent.

Examples of such reaction are as follows:

- (iv) An acid chloride (optionally generated in-situ) is reacted with an excess of the amine (VI), optionally with an excess of 3° amine such as Et_3N , Hünig's base or NMM, in DCM or dioxane, optionally at elevated temperature for 1 to 24 hrs;

11

- (v) An acid, WSCDI / DCCI / TBTU and HOBT / HOAT is reacted with an excess of amine (VI) and an excess of NMM, Et₃N, Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at rt. for 4 to 48 hrs; or
- (vi) An acid and 1-propyl phosphonic ester cyclic anhydride /PYBOP®/PyBrOP®/Mukaiyama's reagent is reacted with an excess of amine (VI) and an excess of NMM, Et₃N, Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at rt. for 4 to 24 hrs.

A more specific example of the amide formation involves treatment of the acid with the amine in the presence of 1-propyl phosphonic ester cyclic anhydride and in the presence of triethylamine in DCM at room temperature for 1 hour.

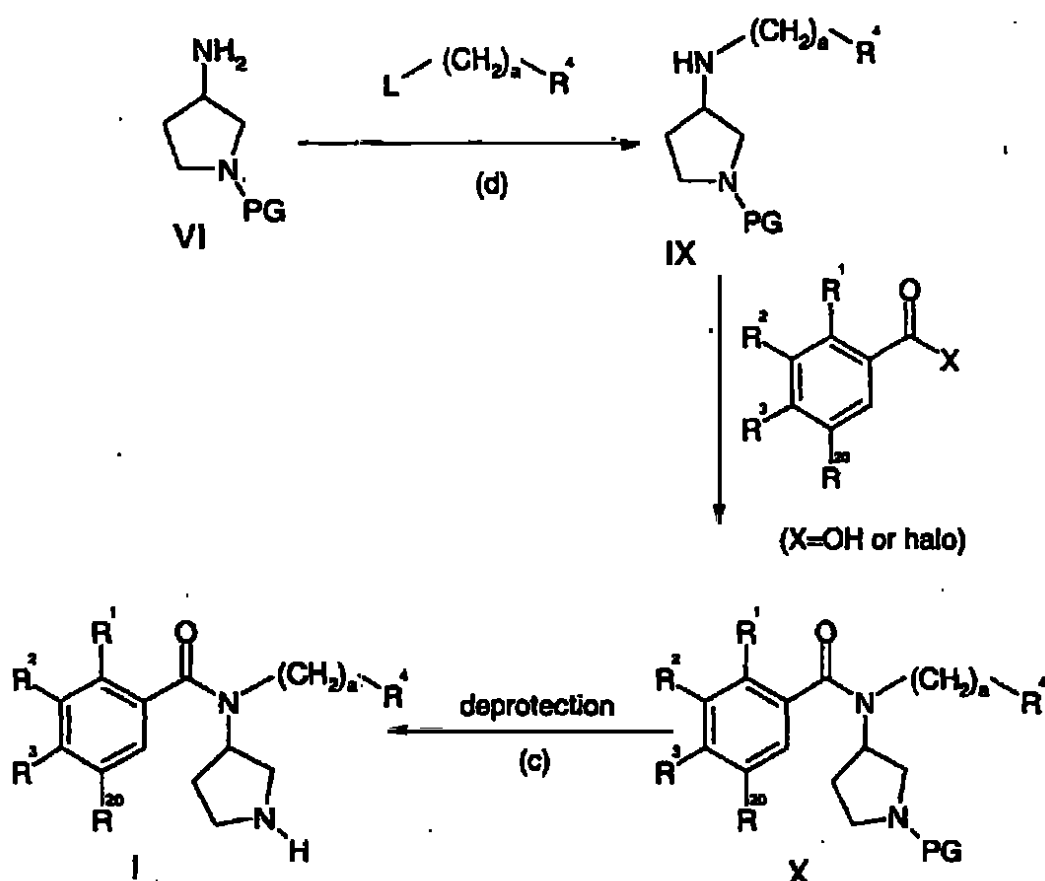
Where the acid halide is an acid chloride (i.e. X=Cl), this may be generated in-situ by standard methodology and then reacted with the amine (VI) and triethylamine in dichloromethane at 70°C for 90 minutes

(v) - Reduction

The reaction (v) is a reduction of the amide for example by a hydride reducing agent under suitable conditions.

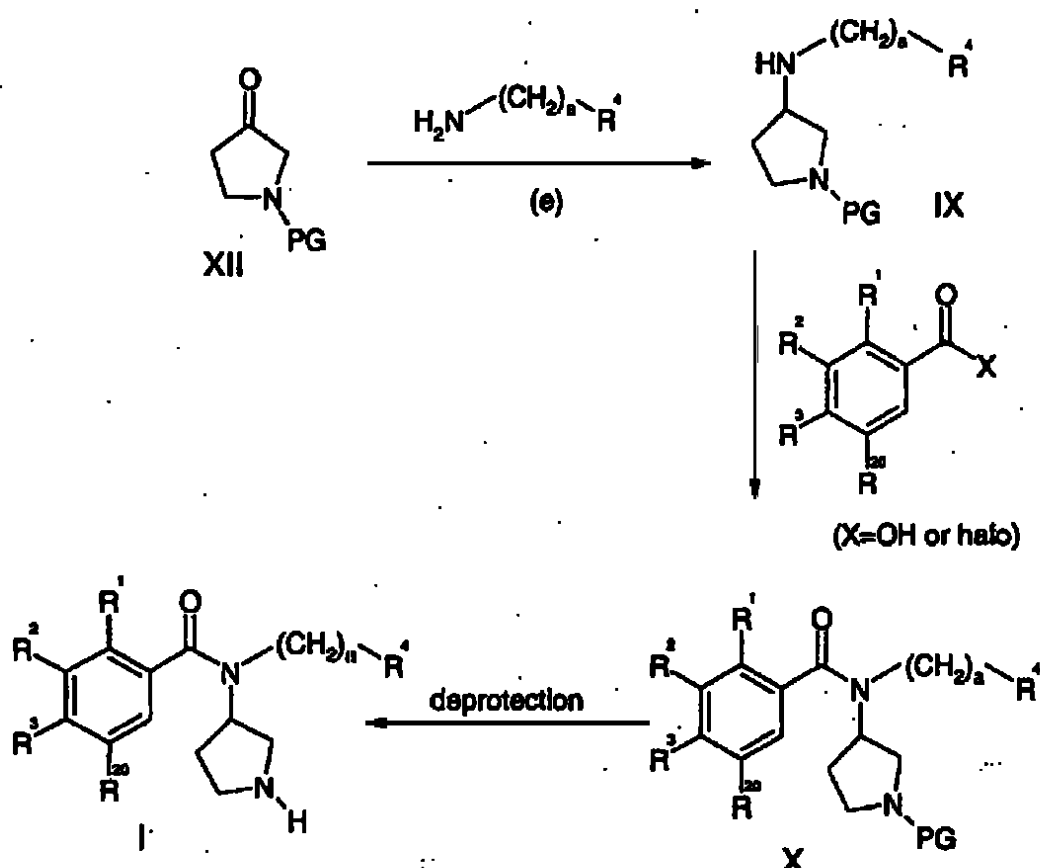
Conveniently, the reduction of the amide is carried out in the presence of Borane in THF at reflux for 2 hours, followed by addition of methanol and aqueous ammonium chloride at reflux for 4 hours.

According to Scheme 2, compounds of Formula (IX) may be prepared from compounds of Formula (VI) by reaction with R^a-(CH₂)_n-L, where a is as defined above and L is a leaving group, under suitable conditions. The resulting compound of Formula (IX) may then be converted to a compound of Formula (I) by amide formation and deprotection in a manner analogous to that described above in relation to Scheme 1.

12
Scheme 2

In the above scheme, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} and a are as defined above, PG is a suitable protecting group and L is a leaving group, whose meaning will depend, *inter alia*, on the nature of the reaction and the specific reaction conditions employed. Suitable leaving groups will be readily apparent to the skilled person and are described in many standard organic chemistry texts, for example: "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, Third Edition, Wiley (1985), page 587, incorporated herein by reference; they include halogen (e.g. Br) and sulfonate esters (e.g. methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate).

According to Scheme 3, compounds of Formula (IX) may be prepared from a ketone of Formula (XII) by reaction with a primary amine $R^4-(CH_2)_a-NH_2$ under suitable conditions. The resulting compound of Formula (IX) may then be converted to a compound of Formula (I) by amide formation and deprotection in a manner analogous to that described above in relation to Scheme 1.

13.
Scheme 3

In the above scheme, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} and a are as defined above and PG is a suitable protecting group.

The reaction (e) of the primary amine $\text{R}^4-(\text{CH}_2)_a-\text{NH}_2$ with the ketone (XII) may conveniently be a reductive amination reaction in which the dehydration of the amine and the ketone is followed by reduction of the resultant imine, for example by a metal hydride reagent or hydrogenation, under suitable conditions.

Conveniently, the reaction of the amine and the ketone is carried out in the presence of titanium (IV) tetraisopropoxide in THF at room temperature for 18 hours, followed by reduction by an excess of sodium borohydride in methanol at room temperature for 5 hours.

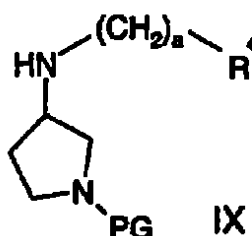
The skilled person is able to select the most appropriate synthetic route to the desired compound according to Formula (I). The above schemes may of course be modified as appropriate in accordance with the common general knowledge of those skilled in the art.

It will be appreciated by those skilled in the art that one or more sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during the synthesis of a compound of Formula (I). This may be achieved by conventional techniques, for example as described in "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd

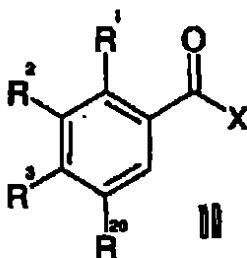
edition, by TW Greene and PGM Wuts. John Wiley and Sons, Inc., 1999, incorporated herein by reference, which also describes methods for the removal of such groups.

It will be apparent to those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of the invention, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as prodrugs. Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention.

Thus, according to a further aspect of the invention, there is provided a process for preparing compounds of Formula (I), which comprises reacting a compound of formula (IX):

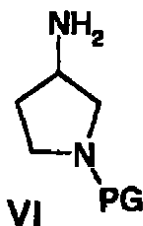


wherein R^4 and a are as defined above and PG is a protecting group, with an acid or acyl halide of Formula (II):



wherein X is OH or halo,
and deprotecting.

Where a is 1, the compound of Formula (IX) may be prepared by reacting a compound of Formula (VI) with an aldehyde $R^4\text{CHO}$:

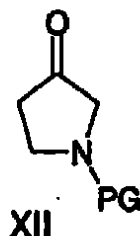


34

15

Alternatively, the compound of Formula (IX) may be prepared by reacting a compound of Formula (VI) with a compound $R^4-(CH_2)_n-L$, where L is a leaving group, optionally selected from halide, methanesulfonate and trifluoromethanesulfonate.

Furthermore, the compound of Formula (IX) may be prepared by reacting a compound of Formula (XII) with a compound $R^4-(CH_2)_n-NH_2$.



Certain intermediates described above are novel compounds and it is to be understood that all novel intermediates herein for further aspects of the present invention.

Racemic compounds may be separated either using preparative HPLC and a column with a chiral stationary phase, or resolved to yield individual enantiomers utilizing methods known to those skilled in the art. In addition, chiral intermediate compounds may be resolved and used to prepare chiral compounds of the invention.

According to a further aspect of the invention, there is provided one or more metabolites of the compounds of the invention when formed *in vivo*.

The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity, are more stable, have fewer side effects, are more selective, have better tabletting properties, or have other more useful properties than the compounds of the prior art.

The compounds of the invention are useful because they have pharmacological activity in mammals, including humans. Thus, they are useful in the treatment or prevention of disorders in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, more particularly disorders in which inhibition of re-uptake of serotonin or noradrenaline is implicated, and especially those in which inhibition of serotonin and noradrenaline re-uptake is implicated.

Accordingly the compounds of the invention are useful in the treatment of urinary incontinence, such as genuine stress incontinence (GSI), stress urinary incontinence (SUI) or urinary incontinence in the elderly; overactive bladder (OAB), including idiopathic detrusor instability, detrusor overactivity secondary to neurological diseases (e.g. Parkinson's disease, multiple sclerosis, spinal cord injury and stroke) and detrusor overactivity secondary to bladder outflow obstruction (e.g. benign prostatic hyperplasia (BPH), urethral stricture or stenosis); nocturnal enuresis; urinary incontinence due to a combination of the above

conditions (e.g. stress incontinence associated with overactive bladder); and lower urinary tract symptoms, such as frequency and urgency. The term OAB is intended to encompass both OAB wet and OAB dry.

In view of their aforementioned pharmacological activity the compounds of the invention are also useful in the treatment of depression, such as major depression, recurrent depression, single episode depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, paediatric depression, child abuse induced depression, depression in infertile women, post partum depression, premenstrual dysphoria and grumpy old man syndrome.

In view of their aforementioned pharmacological activity the compounds of the invention are also useful in the treatment of cognitive disorders such as dementia, particularly degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease) and vascular dementia (including multi-infarct dementia), as well as dementia associated with intracranial space occupying lesions, trauma, infections and related conditions (including HIV infection), metabolism, toxins, anoxia and vitamin deficiency; mild cognitive impairment associated with ageing, particularly age associated memory impairment (AAMI), amnesic disorder and age-related cognitive decline (ARCD); psychotic disorders, such as schizophrenia and mania; anxiety disorders, such as generalised anxiety disorder, phobias (e.g. agoraphobia, social phobia and simple phobias), panic disorder, obsessive compulsive disorder, post traumatic stress disorder, mixed anxiety and depression; personality disorders such as avoidant personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); sexual dysfunction, such as premature ejaculation, male erectile dysfunction (MED) and female sexual dysfunction (FSD) (e.g. female sexual arousal disorder (FSAD)); premenstrual syndrome; seasonal affective disorder (SAD); eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa; obesity; appetite suppression; chemical dependencies resulting from addiction to drugs or substances of abuse, such as addictions to nicotine, alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital and benzodiazepines; withdrawal syndromes, such as those that may arise from the aforementioned chemical dependencies; cephalic pain, such as migraine, cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with chemical dependencies or withdrawal syndromes resulting from chemical dependencies, and tension headache; pain; Parkinson's diseases, such as dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesias); endocrine disorders, such as hyperprolactinaemia; vasospasm, such as in the cerebral vasculature; cerebellar ataxia; Tourette's syndrome; trichotillomania; kleptomania; emotional lability; pathological crying; sleeping disorder (cataplexy); and shock.

From the above conditions, ADHD is of particular interest. The diagnosis of ADHD is based on clinical evaluation (M. Dulcan, et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Oct. 1997, 36(10 Suppl), 85S-121S; *National Institutes of Health*, 1998). "The essential feature of ADHD is a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that is more frequent and severe than is typically observed in individuals at

36

a comparative level of development" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994). In order to be diagnosed with ADHD, patients must demonstrate symptoms of ADHD that cause impairment before the age of seven years, and symptoms must have been ongoing for longer than six months in at least two settings (e.g., school [or work] and home). (See DSM-IV).

In view of their aforementioned pharmacological activity the compounds of the invention are also useful in the treatment of a number of other conditions or disorders, including hypotension; gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion) such as irritable bowel syndrome (IBS), ileus (e.g. post-operative ileus and ileus during sepsis), gastroparesis (e.g. diabetic gastroparesis), peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease (GORD, or its synonym GERD), flatulence and other functional bowel disorders, such as dyspepsia (e.g. non-ulcerative dyspepsia (NUD)) and non-cardiac chest pain (NCCP); and fibromyalgia syndrome.

The compounds of the invention, being serotonin and/or noradrenaline reuptake inhibitors are potentially useful in the treatment of a range of disorders, including pain.

Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is activated by noxious stimuli via peripheral transducing mechanisms (see Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 for a review). These sensory fibres are known as nociceptors and are characteristically small diameter axons with slow conduction velocities. Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus. The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated). The activity generated by nociceptor input is transferred, after complex processing in the dorsal horn, either directly, or via brain stem relay nuclei, to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated.

Pain may generally be classified as acute or chronic. Acute pain begins suddenly and is short-lived (usually in twelve weeks or less). It is usually associated with a specific cause such as a specific injury and is often sharp and severe. It is the kind of pain that can occur after specific injuries resulting from surgery, dental work, a strain or a sprain. Acute pain does not generally result in any persistent psychological response. In contrast, chronic pain is long-term pain, typically persisting for more than three months and leading to significant psychological and emotional problems. Common examples of chronic pain are neuropathic pain (e.g. painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia), carpal tunnel syndrome, back pain, headache, cancer pain, arthritis pain and chronic post-surgical pain.

When a substantial injury occurs to body tissue, via disease or trauma, the characteristics of nociceptor activation are altered and there is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally

37

where the nociceptors terminate. These effects lead to a heightened sensation of pain. In acute pain these mechanisms can be useful, in promoting protective behaviours which may better enable repair processes to take place. The normal expectation would be that sensitivity returns to normal once the injury has healed. However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is often due to nervous system injury. This injury often leads to abnormalities in sensory nerve fibres associated with maladaptation and aberrant activity (Woolf & Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768).

Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms. Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms. Such symptoms include: 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing; 2) exaggerated pain responses to noxious stimuli (hyperalgesia); and 3) pain produced by normally innocuous stimuli (allodynia - Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). Although patients suffering from various forms of acute and chronic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms may be different and may, therefore, require different treatment strategies. Pain can also therefore be divided into a number of different subtypes according to differing pathophysiology, including nociceptive, inflammatory and neuropathic pain.

Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain afferents are activated by transduction of stimuli by nociceptors at the site of injury and activate neurons in the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain where pain is perceived (Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). The activation of nociceptors activates two types of afferent nerve fibres. Myelinated A-delta fibres transmit rapidly and are responsible for sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and convey a dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of pain from central nervous system trauma, strains/sprains, burns, myocardial infarction and acute pancreatitis, post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, renal colic, cancer pain and back pain. Cancer pain may be chronic pain such as tumour related pain (e.g. bone pain, headache, facial pain or visceral pain) or pain associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndrome, chronic postsurgical pain syndrome or post radiation syndrome). Cancer pain may also occur in response to chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy or radiotherapy. Back pain may be due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament. Back pain may resolve naturally but in some patients, where it lasts over 12 weeks, it becomes a chronic condition which can be particularly debilitating.

Neuropathic pain is currently defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include, but are not limited to, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, back pain, cancer neuropathy, HIV neuropathy, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, central post-stroke pain and pain associated with chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease, epilepsy and vitamin deficiency. Neuropathic pain is pathological as it has no protective role. It is often present well after the original cause has dissipated, commonly lasting for years,

significantly decreasing a patient's quality of life (Woolf and Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). The symptoms of neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between patients with the same disease (Woolf & Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). They include spontaneous pain, which can be continuous, and paroxysmal or abnormal evoked pain, such as hyperalgesia (increased sensitivity to a noxious stimulus) and allodynia (sensitivity to a normally innocuous stimulus).

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events, activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances, which results in swelling and pain (Levine and Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). Arthritic pain is the most common inflammatory pain. Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries and rheumatoid arthritis is a common cause of disability. The exact aetiology of rheumatoid arthritis is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important (Grennan & Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). It has been estimated that almost 16 million Americans have symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the population increases, making this a public health problem of enormous magnitude (Houge & Merfeld, 2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). Most patients with osteoarthritis seek medical attention because of the associated pain. Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is known to be the leading cause of disability in later life. Ankylosing spondylitis is also a rheumatic disease that causes arthritis of the spine and sacroiliac joints. It varies from intermittent episodes of back pain that occur throughout life to a severe chronic disease that attacks the spine, peripheral joints and other body organs.

Another type of inflammatory pain is visceral pain which includes pain associated with inflammatory bowel disease (IBD). Visceral pain is pain associated with the viscera, which encompass the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders that cause pain include functional bowel disorder (FBD) and inflammatory bowel disease (IBD). These GI disorders include a wide range of disease states that are currently only moderately controlled, including, in respect of FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and, in respect of IBD, Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis, all of which regularly produce visceral pain. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, cystitis and pancreatitis and pelvic pain.

It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. back pain and cancer pain have both nociceptive and neuropathic components.

Other types of pain include:

20

- pain resulting from musculo-skeletal disorders, including myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis;
- heart and vascular pain, including pain caused by angina, myocardical infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleroderma and skeletal muscle ischemia;
- head pain, such as migraine (including migraine with aura and migraine without aura), cluster headache, tension-type headache mixed headache and headache associated with vascular disorders; and
- orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular myofascial pain.

Disorders of particular interest include urinary incontinence, such as mixed incontinence, GSI and USI; pain; depression; anxiety disorders, such as obsessive-compulsive disorder and post traumatic stress disorder; personality disorders, such as ADHD; sexual dysfunction; and chemical dependencies and withdrawal syndromes resulting from chemical dependencies.

Thus, according to further aspects, the invention provides:

- i) a compound of the invention for use in human or veterinary medicine;
- ii) a compound of the invention for use in the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, such as urinary incontinence;
- iii) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated;
- iv) a compound of the invention for use in the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated;
- v) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated;
- vi) a compound of the invention for use in the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated;
- vii) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated;
- viii) a compound of the invention for use in the treatment of urinary incontinence, such as GSI or USI;

- ix) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of urinary incontinence, such as GSI or USI;
- x) a method of treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment;
- xi) a method of treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment;
- xii) a method of treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment; and
- xiii) a method of treatment of urinary incontinence, such as GSI or USI, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment, unless explicitly stated otherwise.

The compounds of the invention may be administered alone or as part of a combination therapy. If a combination of therapeutic agents is administered, then the active ingredients may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

Examples of suitable agents for adjunctive therapy include:

- an opioid analgesic, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmeferene, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine or pentazocine;
- a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), e.g. aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, nitroflurbiprofen, olsalazine, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulfasalazine, sulindac, tolmetin or zomepirac;

22

- a barbiturate sedative, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, theamylal or thiopental;
- a benzodiazepine having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam or triazolam;
- an H₁ antagonist having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine or chlorcyclizine;
- a sedative such as glutethimide, meprobamate, methaqualone or dichloralphenazone;
- a skeletal muscle relaxant, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol or orphenadrine;
- an NMDA receptor antagonist, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) or its metabolite dextrorphan ((-)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyroloquinoline quinine, cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid, budipine, EN-3231 (MorphiDex®, a combination formulation of morphine and dextromethorphan), topiramate, neramexane or perzinfotel including an NR2B antagonist, e.g. ifenprodil, traxoprodil or (-)-(R)-6-(2-[4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-hydroxyethyl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone;
- an alpha-adrenergic, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine, guanfacine, dexmetatomidine, modafinil, phentolamine, terazosin, prazosin or 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;
- a tricyclic antidepressant, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline or nortriptyline;
- an anticonvulsant, e.g. carbamazepine, lamotrigine, topiramate or valproate;
- a tachykinin (NK) antagonist, particularly an NK-3, NK-2 or NK-1 antagonist, e.g. (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naphthyridine-6-13-dione (TAK-637), 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]-methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant or 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]-methylamino]-2-phenylpiperidine (2S,3S);
- a muscarinic antagonist, e.g. oxybutynin, tolterodine, propiverine, trospium chloride, darifenacin, solifenacin, temiverine and ipratropium;
- a COX-2 selective inhibitor, e.g. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, or lumiracoxib;
- a coal-tar analgesic, in particular paracetamol;
- a neuroleptic such as droperidol, chlorpromazine, haloperidol, perphenazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, fluphenazine, clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, quetiapine, sertindole, aripiprazole, sonopiprazole, blonanserin, iloperidone, perospirone, raclopride, zotepine, bifeprunox, asenapine, lurasidone, amsulpride, balaperidone, palindore, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclizertant, Miradon® or sarizotan;
- a vanilloid receptor agonist (e.g. resiniferatoxin) or antagonist (e.g. capsazepine);
- a beta-adrenergic such as propranolol;
- a local anaesthetic such as mepivertine;

- a corticosteroid such as dexamethasone;
- a 5-HT receptor agonist or antagonist, particularly a 5-HT_{1B/1D} agonist such as eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan or rizatriptan;
- a 5-HT_{2A} receptor antagonist such as R(+)-alpha-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1-[2-(4-fluorophenylethyl)]-4-piperidinemethanol (MDL-100907);
- a cholinergic (nicotinic) analgesic, such as ispronidine (TC-1734), (E)-N-methyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amine (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT-594) or nicotine;
- Tramadol®;
- a PDEV inhibitor, such as 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl-sulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351 or tadalafil), 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil), 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide, 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzenesulfonamide;
- an alpha-2-delta ligand such as gabapentin, pregabalin, 3-methylgabapentin, (1α,3α,5α)-(3-aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)-proline, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octanoic acid;
- a cannabinoid;
- metabotropic glutamate subtype 1 receptor (mGluR1) antagonist;
- a serotonin reuptake inhibitor such as sertraline, sertraline metabolite demethylsertraline, fluoxetine, norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine, paroxetine, citalopram, citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, dapoxetine, nefazodone, cericlamine and trazodone;
- a noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitor, such as maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine, mianserin, bupropion, bupropion metabolite hydroxybupropion, nomifensine and viloxazine (Vivalan®), especially a selective noradrenaline reuptake inhibitor such as reboxetine, in particular (S,S)-reboxetine;

24

- a dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, such as venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran and imipramine;
- an inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor such as S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-L-homocysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)-amino]ethyl]-4,4-dioxo-L-cysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine, (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-chloro-3-pyridinecarbonitrile, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-4-chlorobenzonitrile, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-5-thiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarbonitrile, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-chlorobenzonitrile, N-[4-[2-(3-chlorobenzylamino)ethyl]phenyl]thiophene-2-carboxamide, or guanidinoethyldisulfide;
- an acetylcholinesterase inhibitor such as donepezil;
- a prostaglandin E₂ subtype 4 (EP4) antagonist such as N-[[[2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl]amino]-carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide or 4-[(1S)-1-[[[5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
- a leukotriene B₄ antagonist; such as 1-(3-biphenyl-4-ylmethyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-cyclopentanecarboxylic acid (CP-105696), 5-[2-(2-Carboxyethyl)-3-[6-(4-methoxyphenyl)-5E-hexenyl]oxyphenoxy]-valeric acid (ONO-4057) or DPC-11870,
- a 5-lipoxygenase inhibitor, such as zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl])phenoxy-methyl]-1-methyl-2-quinolone (ZD-2138), or 2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,4-benzoquinone (CV-6504);
- a sodium channel blocker, such as lidocaine;
- a 5-HT₃ antagonist, such as ondansetron, granisetron, tropisetron, azasetron, dolasetron or alosetron;
- an oestrogen agonist or selective oestrogen receptor modulator (e.g. HRT therapies or lasofoxifene);
- an alpha-adrenergic receptor agonist, such as phenylpropanolamine or R-450;
- a dopamine receptor agonist (e.g. apomorphine, teachings on the use of which as a pharmaceutical may be found in US-A-5945117), including a dopamine D₂ receptor agonist (e.g. premiprival, Pharmacia Upjohn compound number PNU95666; or ropinirole);
- a PGE₁ agonist (e.g. alprostadil);

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of the invention together with a further therapeutic agent.

For human use the compounds of the invention can be administered alone, but in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of the invention, can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. The compounds of the invention may also be administered via intracavernosal injection. The compounds of the invention may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine, and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof. Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form, i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol,

methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The compounds of the invention can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of the invention or salts or solvates thereof will usually be from 10 to 500 mg (in single or divided doses).

Thus, for example, tablets or capsules of the compounds of the invention or salts or solvates thereof may contain from 5 mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also appreciate that, in the treatment of certain conditions (including PE), compounds of the invention may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

Example Tablet Formulation

In general a tablet formulation could typically contain between about 0.01mg and 500mg of a compound according to the present invention (or a salt thereof) whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example formulation for a 10mg tablet is illustrated:

<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
Free base or salt of compound	10.000*
Lactose	64.125
Starch	21.375
Croscarmellose Sodium	3.000
Magnesium Stearate	1.500

* This quantity is typically adjusted in accordance with drug activity and is based on the weight of the free base.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebulizer with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a compound of the invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may also be formulated for delivery via an atomiser. Formulations for atomiser devices may contain the following ingredients as solubilisers, emulsifiers or suspending agents: water, ethanol, glycerol, propylene glycol, low molecular weight polyethylene glycols, sodium chloride, fluorocarbons, polyethylene glycol ethers, sorbitan trioleate, oleic acid.

Alternatively, the compounds of the invention can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the invention may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the ocular, pulmonary or rectal routes.

For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, the compounds of the invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or

more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters, wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

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

For oral or parenteral administration to human patients the daily dosage levels of compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, will be from 0.01 to 30 mg/kg (in single or divided doses) and preferably will be in the range 0.01 to 5 mg/kg. Thus tablets will contain 1mg to 0.4g of compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician will in any event determine the actual dosage which will be most suitable for any particular patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are, of course only exemplary of the average case and there may be instances where higher or lower doses are merited, and such are within the scope of the invention.

Oral administration is preferred.

For veterinary use, a compound of the invention is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

Thus according to a further aspect, the invention provides a pharmaceutical formulation containing a compound of the invention and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The combinations referred to above may also conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When a compound of the invention is used in combination with a second therapeutic the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions may be used:

APCI	Atmospheric pressure chemical ionisation
Arbace!®	filler agent
br	Broad
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
CDI	carbonyldiimidazole
δ	chemical shift
d	doublet
Δ	heat
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
ES ⁺	electrospray ionisation positive scan
ES ⁻	electrospray ionisation negative scan
h	hours
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high pressure liquid chromatography
m/z	mass spectrum peak
min	minutes
MS	mass spectrum
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
q	quartet
s	singlet
t	triplet
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
Tr	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TS ⁺	thermospray ionisation positive scan

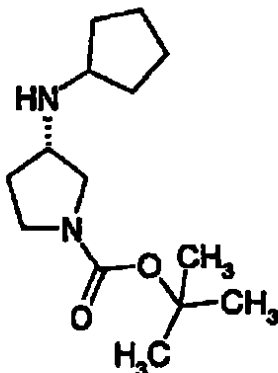
AC
49

WSCI 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

The Preparations and Examples that follow illustrate the invention but do not limit the invention in any way. All temperatures are in °C. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (9385). Solid Phase Extraction (SPE) chromatography was carried out using Varian Mega Bond Elut (Si) cartridges (Anachem) under 15mmHg vacuum. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 plates (5729). Melting points were determined using a Gallenkamp MPD350 apparatus and are uncorrected. NMR was carried out using a Varian-Unity Inova 400MHz nmr spectrometer or a Varian Mercury 400MHz nmr spectrometer. Mass spectroscopy was carried out using a Finnigan Navigator single quadrupole electrospray mass spectrometer or a Finnigan aQa APCI mass spectrometer.

Conveniently, compounds of the invention are isolated following work-up in the form of the free base, but pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention may be prepared using conventional means. Solvates (e.g. hydrates) of a compound of the invention may be formed during the work-up procedure of one of the aforementioned process steps.

Where compounds were prepared in the manner described for an earlier Example, the skilled person will appreciate that reaction times, number of equivalents of reagents and reaction temperatures may be modified for each specific reaction, and that it may nevertheless be necessary or desirable to employ different work-up or purification conditions.

Preparation 1tert-butyl (3S)-3-(cyclopentylamino)pyrrolidine-1-carboxylate

Cyclopentanone (12.7ml, 143mmol) was added to tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (26.6g, 143mmol) in a mixture methanol:toluene 3:1 (600ml:200ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours under nitrogen. The mixture was then evaporated to 50ml, azeotroped three times with methanol:toluene 3:1 (600ml:200ml) and concentrated *in vacuo*. The reaction mixture was taken up in methanol (250ml), cooled down to 0°C and sodium borohydride (7.5g, 200.2mmol) was added portionwise. After completion of the reaction, water (50ml) was added and the solvent was evaporated. The residue was diluted with more water (150ml) and extracted three times with dichloromethane (250ml).

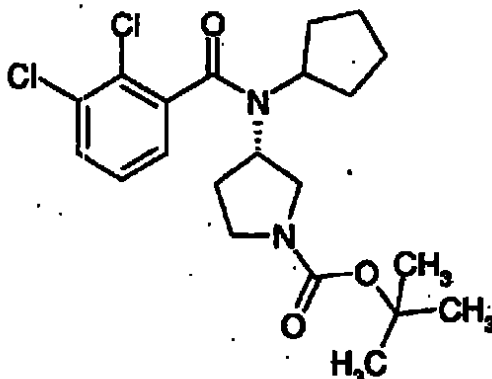
30
50

31

The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to provide the title compound as a gum, 36.1g (9.4%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz)δ: 1.18(brs, 1H), 1.28(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.52(m, 2H), 1.67(m, 3H), 1.83(m, 2H), 2.05(m, 1H), 2.98(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.30(m, 2H), 3.45(m, 1H), 3.58(m, 1H)

MS APCI⁺ m/z 255 [MH]⁺

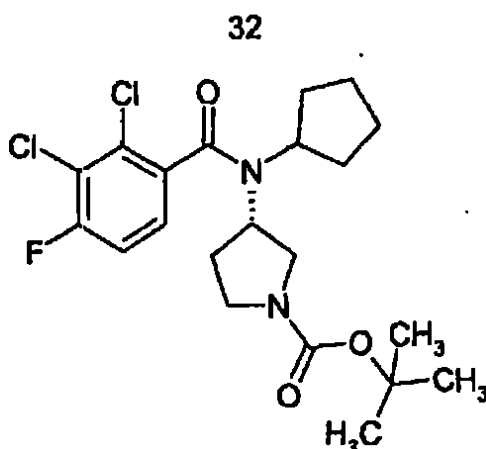
Preparation 2tert-Butyl (3S)-3-(cyclopentyl(2,3-dichlorobenzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate

Triethylamine (24ml, 170mmol) was added to a solution of the amine of preparation 1 (36.1g, 142mmol) in dichloromethane (350ml) under nitrogen. The reaction mixture was cooled to 0°C and 2,3-dichloro-benzoyl chloride (29.8g, 142mmol) in dichloromethane was added dropwise keeping the temperature below 5°C. The reaction mixture was then stirred for 6 hours. Water (200ml) was added and the organic phase collected. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (250ml). The combined organic phases were washed with 2M aqueous sodium hydroxide and 10% citric acid solution, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:cyclohexane (1:6 to 1:4 to 1:2 to 1:1 by volume) to yield the title product, 50g (82.4%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, rotamers) δ: 1.43-1.47(d, 9H), 1.58-1.66(m, 5H), 1.79(m, 0.5H), 1.98(m, 3H), 2.37(m, 1H), 2.92(m, 0.5H), 3.15(m, 0.5H), 3.40(m, 1H), 3.58(m, 1.5H), 3.74(m, 2H), 3.97(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.46(d, 1H)

MS APCI⁺ m/z 427 [MH]⁺ and m/z 327 [MH-Boc]⁺

Preparation 3tert-Butyl (3S)-3-(cyclopentyl(2,3-dichloro-4-fluoro-benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate

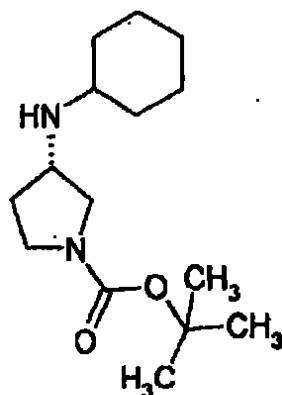


Oxalyl chloride (2.13ml, 24.4mmol) was added to a suspension of 2,3-dichloro-4-fluoro benzoic acid (4.25g, 20.33mmol) (see EP0600317, example 15) in dry dichloromethane (41ml) at room temperature under nitrogen. N,N-dimethylformamide (80 μ l, 1mmol) was added and the reaction mixture stirred for 1 hour. Solvent was removed by evaporation under reduced pressure to produce a yellow solid, which was dissolved in dichloromethane (20ml) and added dropwise to solution of triethylamine (4.72ml, 33.9mmol) and the amine of preparation 1 (4.31g, 16.95mmol) in dichloromethane (36ml) under nitrogen. After stirring for 18 hours at room temperature, the resultant mixture was diluted with dichloromethane (100ml) and 1M aqueous potassium carbonate (90ml). The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in minimum quantity of dichloromethane and purified by chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of pentane changing to ethyl acetate: pentane (20: 80, by volume) to produce the title compound as a white foam, 6.6 (73%).

¹HNMR(CD₃OD, 400MHz, rotamers) δ : 1.43-1.47(d, 9H), 1.62(m, 1.5H), 1.72(m, 3H), 1.88(m, 1.5H), 1.97(m, 0.5H), 2.13(m, 1.5H), 2.32(m, 0.5H), 2.74(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.51-3.59(m, 1.5H), 3.76(m, 2H), 3.88(m, 1H), 4.05(m, 1H), 7.33(m, 2H)

Preparation 4

tert-Butyl (3S)-3-(cyclohexylamino)pyrrolidine-1-carboxylate

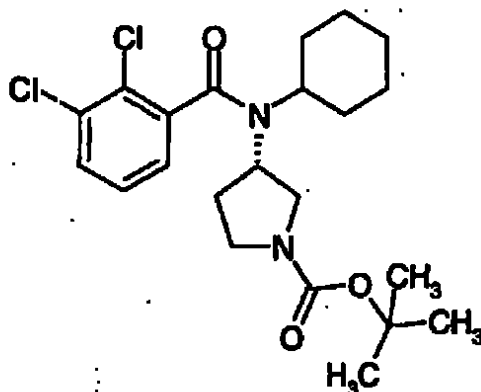


tert-butyl (3S)-3-(cyclohexylamino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 1 using tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate and cyclohexanone to yield the desired product, 5.9g (82%).

33

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.09(m, 2H), 1.24(m, 3H), 1.45(s, 9H), 1.62(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.88(m, 2H), 2.06(m, 1H), 2.48(m, 1H), 3.01(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.55-3.62(m, 1H)
MS APCI⁺ m/z 269 [MH]⁺

Preparation 5

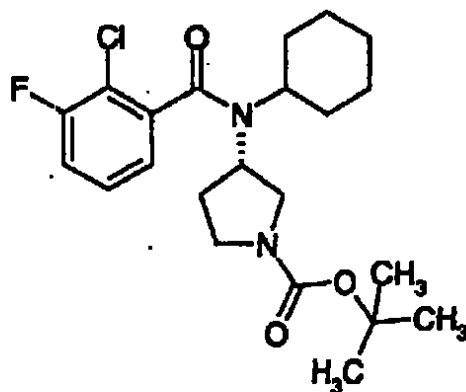
tert-Butyl (3S)-3-[cyclohexyl(2,3-dichlorobenzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate

tert-Butyl-(3S)-3-[cyclohexyl(2,3-dichlorobenzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 using the amine of preparation 4 and 2,3-dichlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 5.14g (83%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, rotamers) δ: 1.00-1.09(m, 2H), 1.28(m, 1H), 1.43-1.47(d, 9H), 1.58(m, 3H), 1.73(m, 2H), 1.89(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.89(m, 1H), 3.10(m, 1H), 3.39(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.92(m, 2H), 7.10(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.47(d, 1H)

LCMS ELSD/APCI⁺ m/z 441 [MH]⁺

Preparation 6

tert-Butyl (3S)-3-[cyclohexyl(2-chloro-3-fluorobenzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate

tert-Butyl(3S)-3-[cyclohexyl(2-chloro-3-fluorobenzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 3 using the amine of preparation 4 and 2-chloro-3-fluoro benzoic acid to yield the desired product, 158mg (29%).

53

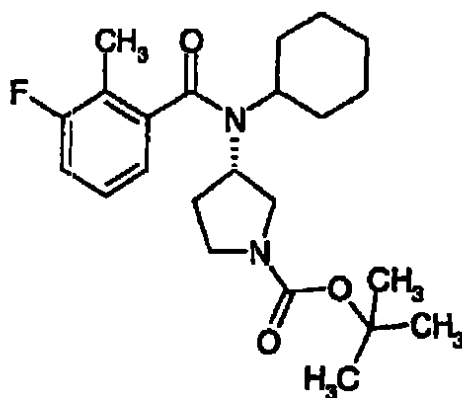
34

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, rotamers) δ : 0.98-1.06(m, 2.5H), 1.29(m, 1.5H), 1.47(d, 9H), 1.57(m, 3H), 1.73(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.66(m, 0.5H), 2.89(m, 1H), 3.11(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.69(m, 0.5H), 3.91(m, 2H), 6.99(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.28(m, 1H)

MS APCI $^+$ m/z 425 $[\text{MH}]^+$ and m/z 325 $[\text{MH}-\text{Boc}]^+$

Preparation 7

tert-Butyl (3S)-3-(cyclohexyl(3-fluoro-2-methylbenzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



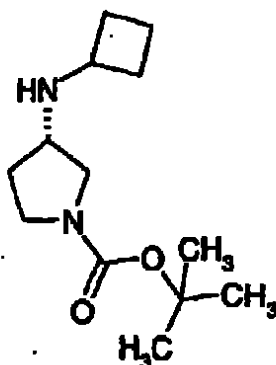
tert-Butyl (3S)-3-(cyclohexyl(3-fluoro-2-methylbenzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 3 using the amine of preparation 4 and 3-fluoro-2-methyl benzoic acid to yield the desired product, 63mg (12%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, rotamers) δ : 1.02(m, 2.5H), 1.30(m, 2.5H), 1.47(d, 9H), 1.57(m, 1H), 1.62(m, 4H), 1.73(m, 1H), 1.91(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.71(m, 0.5H), 2.91(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.39(m, 1H), 3.49(m, 0.5H), 3.68(m, 0.5H), 3.85-3.93(m, 1.5H), 6.87(d, 1H), 7.01(t, 1H), 7.17(q, 1H)

MS APCI $^+$ m/z 405 $[\text{MH}]^+$ and m/z 305 $[\text{MH}-\text{Boc}]^+$

Preparation 8

tert-butyl (3S)-3-(cyclobutylamino)pyrrolidine-1-carboxylate



tert-butyl (3S)-3-(cyclobutylamino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 1 using tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate and cyclobutanone (15 equivalents: 10 eq. added first, 5 eq. added before the second azeotropic removal of water) except that

54

35

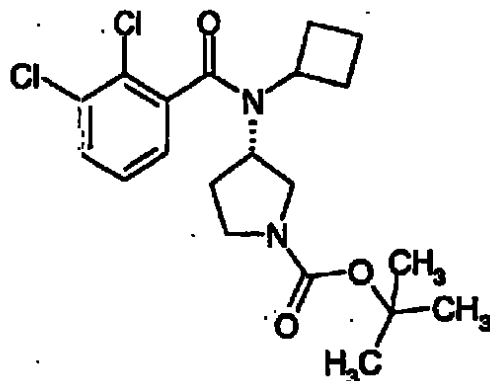
the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the title compound, 542mg (28%).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.45(s, 9H), 1.70(m, 3H), 1.81(m, 3H), 2.05(m, 1H), 2.21(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.26(m, 2H), 3.47(m, 2H)

MS APCI $^+$ m/z 241 [MH] $^+$

Preparation 9

tert-Butyl (3S)-3-[cyclobutyl(2,3-dichloro-benzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate



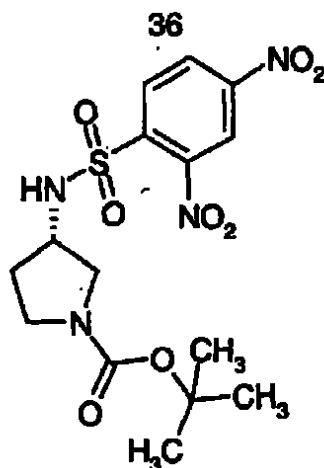
tert-Butyl-(3S)-3-[cyclobutyl(2,3-dichlorobenzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 using the amine of preparation 8 and 2,3-dichlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 370mg (79%).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.43(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.66(m, 1H), 1.95(m, 1H), 2.12-2.27(m, 4H), 2.72(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.98(m, 1H), 4.45(m, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.40(t, 1H), 7.62(d, 1H)

MS APCI $^+$ m/z 313 [MH-Boc] $^+$

Preparation 10

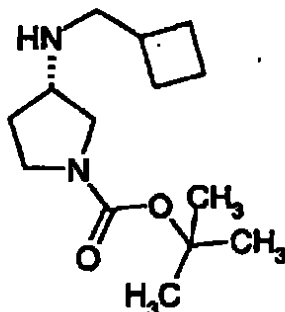
tert-butyl (3S)-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonyl]amino]pyrrolidine-1-carboxylate



tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (5g, 27mmol) was added to a solution of 2,6-lutidine (6.2mL, 54mmol) in dichloromethane (150ml) under nitrogen. The reaction mixture was cooled down to 0°C and a solution of 2,4-dinitrobenzenesulphonyl chloride (7.15g, 27mmol) in dichloromethane (100ml) was slowly added over 15 minutes at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 48 hours under nitrogen. Water (100ml) was added followed by 2N aqueous hydrogen chloride until the aqueous layer reached pH 2. The layers were then separated and the aqueous layer extracted with more dichloromethane (100ml). The organic phases were combined, washed twice with water (100ml), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to provide the title compound as a gum, 10g (89%).
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.42(s, 9H), 1.88(m, 1H), 2.15(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.37-3.44(m, 2H), 4.07(m, 1H), 5.58(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.68(s, 1H).

Preparation 11

tert-butyl (3S)-3-(cyclobutylmethylamino)pyrrolidine-1-carboxylate



Cyclobutane methanol (0.2ml, 2.11mmol) followed by triphenylphosphine (485mg, 2.3mmol) were added to a solution of the compound from preparation 10 (0.8g, 1.92mmol) in tetrahydrofuran (40ml) under nitrogen. The reaction mixture was cooled down to 0°C and a solution of diisopropyl azodicarboxylate (0.45ml, 2.3mmol) in tetrahydrofuran (15ml) was added dropwise with the temperature kept below 3°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 0.5 hour and then at room temperature for 18 hours. Tetrahydrofuran was evaporated and the residue taken up in dichloromethane (20ml). Triethylamine (0.53ml, 3.84mmol) and mercapto acetic acid (0.16ml, 2.3mmol) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. It was then washed with 2N aqueous hydrogen chloride. The aqueous layer was basified to pH11 with 2M sodium hydroxide and back-extracted three times with ethyl

37

acetate. The organic phases were then concentrated *in vacuo* to provide the title compound (151mg, 31%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.44(s, 9H), 1.65(m, 3H), 1.87(m, 2H), 2.05(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.62(d, 1H), 3.05(m, 1H), 3.28-3.51(m, 5H)

Alternative method

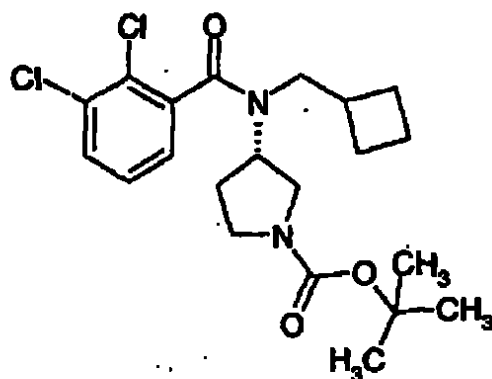
Borane tetrahydrofuran complex (1M in tetrahydrofuran, 100ml, 100mmol) was added to a solution of the compound from preparation 27 (8g, 33.54mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100ml) under nitrogen. The reaction mixture was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with methanol and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with methanol then re-dissolved in methanol (200 ml), heated under reflux for 18 hours then concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, (95:5:0.5, by volume) afforded the title compound as a gum, (7.67g, 90%).

¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 1.44 (s, 9H), 1.70 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (m, 1H)

MS APCI m/z 255 [MH]⁺

Preparation 12

tert-Butyl (3S)-3-(cyclobutylmethyl(2,3-dichloro-benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



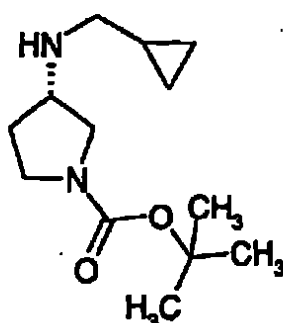
tert-Butyl(3S)-3-(cyclobutylmethyl(2,3-dichlorobenzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 using the amine of preparation 11 and 2,3-dichlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 94mg (37%).

LCMS ELSD/APCI⁺ m/z 427 [MH]⁺.

Preparation 13

57

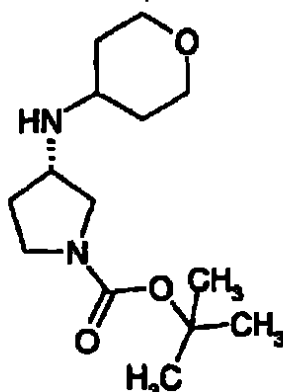
38

tert-butyl (3S)-3-(cyclopropylmethylamino)pyrrolidine-1-carboxylate

tert-butyl (3S)-3-(cyclopropylmethylamino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 1 using tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate and cyclopropane carboxaldehyde except that the crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane changing to dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1 by volume) to yield the title compound, 5.2g (81%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 0.15(m, 2H), 0.48(m, 2H), 0.97(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.75(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.50(d, 2H), 3.10(m, 1H), 3.47(m, 2H), 3.50(m, 2H)

MS APCI⁺ m/z 241 [MH]⁺

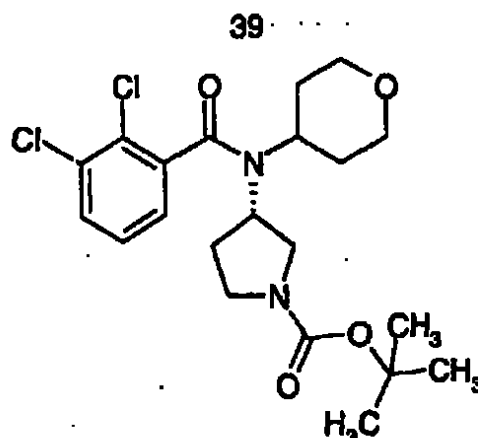
Preparation 14tert-butyl (3S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrrolidine-1-carboxylate

tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate was added to a solution of tetrahydro-4H-pyran-4-one and 10% Pd/C (300mg) in ethanol and the reaction mixture left under about 415 kPa (about 60psi) of hydrogen gas for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel[®], washing through thoroughly with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography on silica gel to yield the desired product, 6.7g (61%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.39(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.67(m, 1H), 1.82(m, 2H), 2.07(m, 1H), 2.72(m, 1H), 3.02(bm, 1H), 3.31-3.39(m, 5H), 3.59(bm, 1H), 3.96(m, 2H)

MS ES⁺ m/z 271 [MH]⁺

Preparation 15tert-butyl (3S)-3-[(2,3-dichlorobenzoyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate



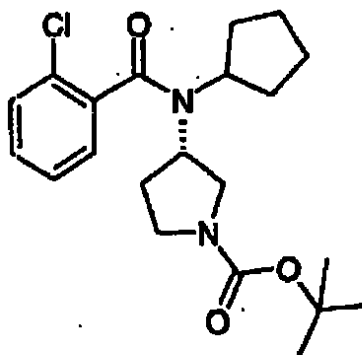
tert-butyl(3*S*)-3-[(2,3-dichlorobenzoyl)(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino] pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using *N*-Methyl Morpholine as base) from the amine of preparation 14 and 2,3-dichlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 200mg (31%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.43-1.47(d, 9H), 1.58(m, 1.5H), 1.76(m, 0.5H), 1.94(m, 2H), 2.11(m, 1H), 2.76(m, 0.5H), 2.98(m, 0.5H), 3.13(m, 2H), 3.4-3.58(m, 4H), 3.89(m, 0.5H), 3.9(m, 2.5H), 4.04(m, 0.5H), 4.2(m, 0.5H), 7.29(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.62(d, 1H) rotamers

MS APCI+ m/z 443 [MH]⁺ and 343 [MH-Boc]⁺

Preparation 16

tert-Butyl (3*S*)-3-[(2-chlorobenzoyl)(cyclopentyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate



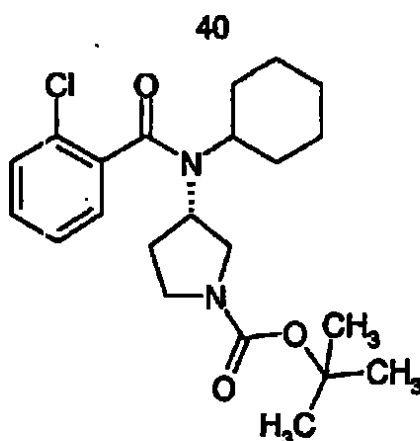
tert-Butyl-(3*S*)-3-[(2-chlorobenzoyl)(cyclopentyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using Toluene as solvent, *N*-Methyl Morpholine as base, and heating the reaction mixture at 60°C for 18 hours) using the amine of preparation 1 and 2-chlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 1.16g (75%).

¹HNMR(CD₃OD, 400MHz, rotamers) δ : 1.42-1.47(d, 11H), 1.62(m, 1H), 1.71(m, 3H), 1.89(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.33(m, 0.5H), 2.77(m, 1H), 3.07(m, 0.5H), 3.46(m, 1H), 3.60(m, 0.5H), 3.70(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.90(m, 0.5H), 4.04(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.48(m, 1H)

MS APCI⁺ m/z 393 [MH]⁺ and m/z 293 [MH-Boc]⁺

Preparation 17

tert-Butyl (3*S*)-3-[(2-chlorobenzoyl)(cyclohexyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate



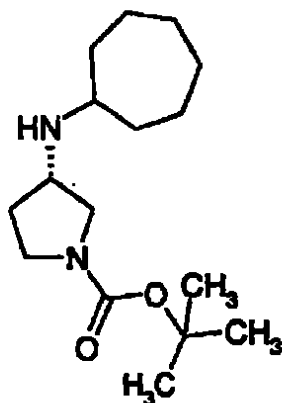
tert-Butyl-(3*S*)-3-[(2-chlorobenzoyl)(cyclohexyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using Toluene as solvent, N-Methyl Morpholine as base, and heating the reaction mixture at 80°C for 18 hours) using the amine of preparation 4 and 2-chlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 1.09g (72%).

¹HNMR(CD₃OD, 400MHz, rotamers) δ: 0.97(m, 1H), 1.09(m, 1H), 1.43-1.47(d, 9H), 1.55-1.87(m, 8H), 2.07(m, 1H), 2.76(m, 1H), 3.16(m, 1H), 3.39(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.88(m, 1H), 4.146(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.48(m, 1H)

LCMS APCI⁺ m/z 407 [MH]⁺ and m/z 307 [MH-Boc]⁺

Preparation 18

tert-butyl (3*S*)-3-(cycloheptylamino)pyrrolidine-1-carboxylate



tert-butyl (3*S*)-3-(cycloheptylamino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 14 using *tert*-butyl (3*S*)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate and cycloheptanone to yield the desired product, 4.54g (100%).

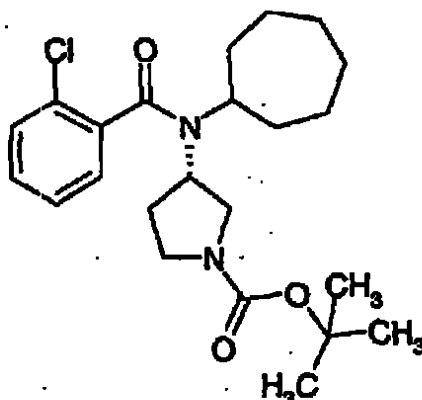
¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.45(s, 12H), 1.57(m, 5H), 1.69(m, 3H), 1.89(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.71(m, 1H), 3.02(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.59(m, 1H)

MS APCI⁺ m/z 283 [MH]⁺

Preparation 19

tert-Butyl (3*S*)-3-[(2-chlorobenzoyl)(cycloheptyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate

41

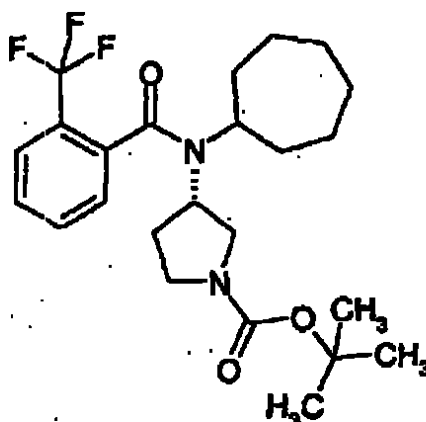


tert-Butyl-(3*S*)-3-((2-chlorobenzoyl)(cycloheptyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using Toluene as solvent, *N*-Methyl Morpholine as base, and heating the reaction mixture at 60°C for 18 hours) using the amine of preparation 18 and 2-chlorobenzoyl chloride to yield the desired product, 1.27g (90%).

MS APCI⁺ *m/z* 421 [MH]⁺ and *m/z* 321 [MH-Boc]⁺

Preparation 20

tert-Butyl (3*S*)-3-(cycloheptyl(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



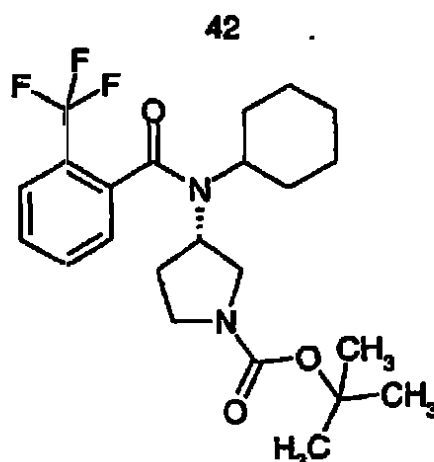
tert-Butyl-(3*S*)-3-(cycloheptyl(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using Toluene as solvent, *N*-Methyl Morpholine as base, and heating the reaction mixture at 60°C for 18 hours) using the amine of preparation 18 and 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride to yield the desired product, 910mg (57%).

MS APCI⁺ *m/z* 455 [MH]⁺ and *m/z* 355 [MH-Boc]⁺

Preparation 21

tert-Butyl (3*S*)-3-(cyclohexyl(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate

61

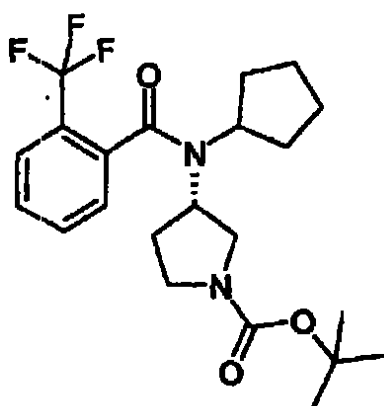


tert-Butyl-(3*S*)-3-(cyclohexyl(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using Toluene as solvent, N-Methyl Morpholine as base, and heating the reaction mixture at 60°C for 18 hours) using the amine of preparation 4 and 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride to yield the desired product, 860mg (52%).

MS APCI⁺ *m/z* 441 [MH]⁺ and *m/z* 341 [MH-Boc]⁺

Preparation 22

tert-Butyl (3*S*)-3-(cyclopentyl(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



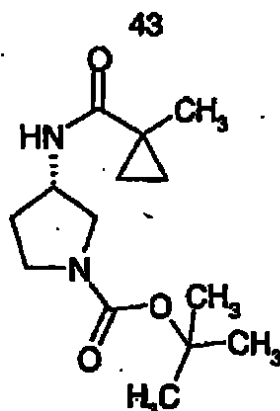
tert-Butyl-(3*S*)-3-(cyclopentyl(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 2 (using Toluene as solvent, N-Methyl Morpholine as base, and heating the reaction mixture at 60°C for 18 hours) using the amine of preparation 1 and 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride to yield the desired product, 910mg (54%).

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, rotamers) δ: 1.43-1.47(brd, 11H), 1.55(m, 2H), 1.65(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.99(m, 2H), 2.35(m, 0.5H), 2.89(m, 0.5H), 3.05(m, 0.5H), 3.19(m, 0.5H), 3.39(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.98(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.69(d, 1H)

MS APCI⁺ *m/z* 427 [MH]⁺ and *m/z* 327 [MH-Boc]⁺

Preparation 23

tert-Butyl (3*S*)-3-((1-methylcyclopropyl)carbonyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



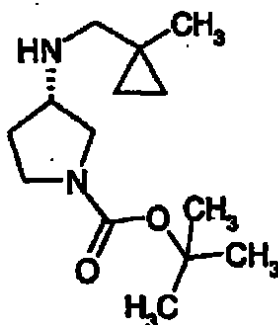
1-Methyl cyclopropane carboxylic acid (2.96g, 29.54mmol) was added to a solution of tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (5g, 26.85mmol) in dichloromethane (135ml) at room temperature. Triethylamine (9.4ml, 67.13mmol) was then added. The reaction was cooled down to 0°C and 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide (50% in ethyl acetate, 17.4ml, 29.54mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in dichloromethane (100ml) and a 20% aqueous potassium carbonate solution (80ml) added. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and the layers separated. The organic layer was washed with 20% potassium carbonate solution (50ml), brine (80ml), dried over magnesium sulfate, concentrated *in vacuo* and azeotroped with diethyl ether to provide the title compound as a white solid (6.815g, 85%).

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.52-0.54(m, 2H), 1.16-1.19(m, 2H), 1.29(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.81(brs, 1H), 2.14(m, 1H), 3.14(brs, 1H), 3.42(brs, 2H), 3.64(m, 1H), 4.44(m, 1H), 5.73(brs, 1H).

MS APCI+ m/z 269 [MH]⁺.

Preparation 24

tert-Butyl (3S)-3-((1-methylcyclopropyl)methylamino)pyrrolidine-1-carboxylate



Borane (1M in tetrahydrofuran, 75ml, 75mmol) was added slowly to a solution of the compound of preparation 23 (6.815g, 25.39mmol) in tetrahydrofuran (75ml) under nitrogen. The mixture was heated at reflux for 2 hours, then stirred at room temperature for 18 hours. Methanol was added carefully to quench the reaction mixture and then the mixture concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in methanol (120ml) and heated at reflux for 3 hours. Aqueous ammonium chloride was then added and the reaction mixture heated at reflux for 4 hours. The reaction was then concentrated *in vacuo*, the residue was partitioned between Ethyl Acetate and 1N aqueous NaOH, the aqueous phase was extracted once with Ethyl Acetate and the pooled organic phases were dried over Magnesium Sulfate, filtered and

44

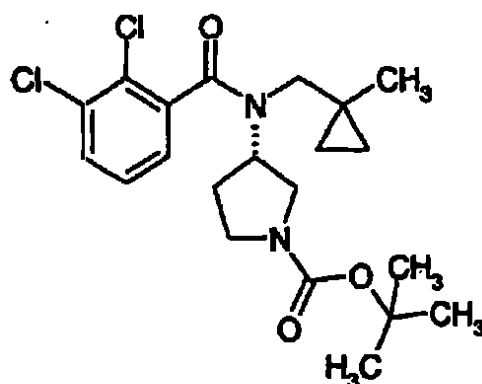
concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (20:80 to 30:70) to yield the title product as a white solid (3.85g, 60%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.55-0.58(m, 2H), 0.62-0.64(m, 2H), 1.22(s, 3H), 1.46(s, 9H), 2.08(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.94(q, 2H), 3.36-3.41(m, 2H), 3.56(m, 1H), 3.74-3.86(m, 2H).

MS APCI+ m/z 255 [MH]⁺.

Preparation 25

tert-Butyl (3S)-3-((2,3-dichlorobenzoyl)((1-methylcyclopropyl)methylamino)pyrrolidine-1-carboxylate



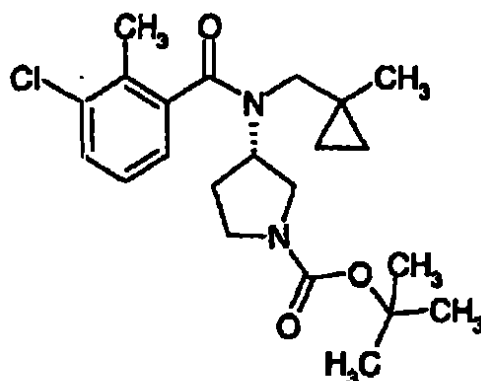
tert-Butyl(3S)-3-((2,3-dichlorobenzoyl)((1-methylcyclopropyl)methylamino) pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in Preparation 2 using the amine of Preparation 24 and 2,3-dichlorobenzoyl chloride to yield the desired product (448mg, 85%).

¹HNMR (DMSO-D₆, 400MHz, rotamers) δ : 0.15-0.18(m, 1.5H), 0.26-0.31(m, 1.5H), 0.42(m, 0.5H), 0.53(m, 1H), 0.88(d, 2H), 1.07(s, 1.5H), 1.33(s, 4H), 1.39(s, 5H), 2.05(m, 1H), 2.55(m, 0.5H), 2.82(m, 0.5H), 2.98(m, 0.5H), 3.10-3.22(m, 2H), 3.31(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1.5H), 3.65(m, 0.5H), 4.23(m, 0.5H), 7.35(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.66(m, 1H).

MS APCI+ m/z 427 [MH]⁺.

Preparation 26

tert-Butyl (3S)-3-((3-chloro-2-methylbenzoyl)((1-methylcyclopropyl)methylamino)pyrrolidine-1-carboxylate



tert-Butyl (3S)-3-((3-chloro-2-methylbenzoyl) ((1-methylcyclopropyl) methylamino) pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 3 using the amine of Preparation 24 and 3-chloro-2-methyl benzoic acid to yield the desired product (300mg, 60%).

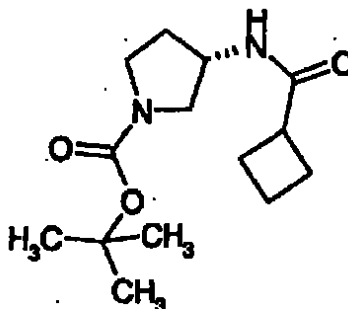
45

¹HNMR (DMSO-D₆, 400MHz, rotamers) δ: 0.18(m, 1H), 0.24-0.32(m, 2H), 0.51(m, 1H), 0.83(s, 2H), 1.06(s, 1H), 1.32(s, 4H), 1.39(s, 5H), 1.85(m, 0.5H), 2.04(m, 1H), 2.18(s, 2H), 2.22(s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.95(m, 1H), 3.09(m, 1H), 3.18-3.22(m, 2H), 3.48-3.55(m, 1.5H), 3.66(m, 0.5H), 4.22(m, 0.5H), 7.15(m, 1H), 7.26(t, 1H), 7.45(d, 1H).

MS APCI+ m/z 407 [MH]⁺

Preparation 27

tert-Butyl (3S)-3-[(cyclobutylcarbonyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate

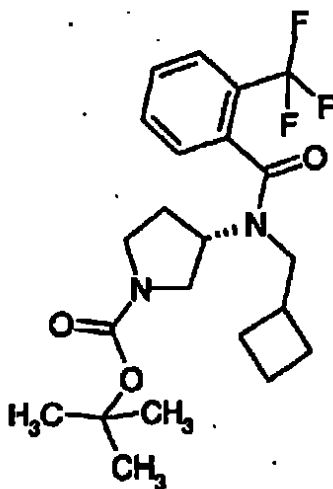


Cyclobutanecarbonylchloride (9g, 76mmol) was added to a solution of triethylamine (12.5ml, 89.7 mmol) and tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate (12.87g, 69mmol) in dichloromethane (385ml) at room temperature under nitrogen. After stirring for 18 hours at room temperature, the reaction mixture was washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to yield the title product as a light brown glass, (17.4g, 94%)

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (s, 9H), 1.75-2.00 (m, 3H), 2.07-2.30 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.40 (brs, 1H)

Preparation 28

tert-butyl (3S)-3-[(cyclobutylmethyl)(2-(trifluoromethyl)benzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate

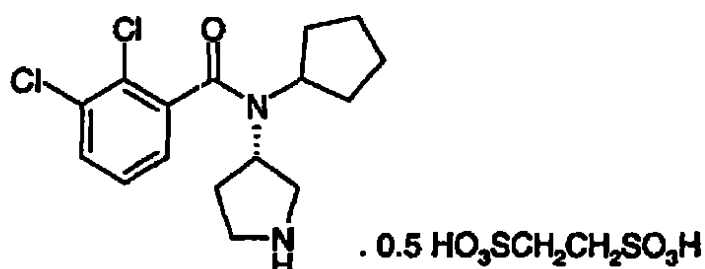


tert-butyl (3S)-3-[(cyclobutylmethyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate (0.80g, 3.15 mmol) in toluene (10 ml) was treated with 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (0.55ml, 3.78 mmol) and triethylamine (0.88ml, 6.3mmol). The solution was stirred for 18 hours at room temperature and the solvent removed under

46

reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a gradient of pentane:ethylacetate (4:1 by volume) changing to pentane:ethylacetate (1:1 by volume) to afford the title compound as a colorless oil (1.40g, crude) which is used directly in the next step.

MS APCI+ m/z 427 [MH]⁺, 371[MH-isobutylene]⁺, 327[MH-BOC]⁺

Example 12,3-dichloro-N-cyclopentyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hemi-disulfate

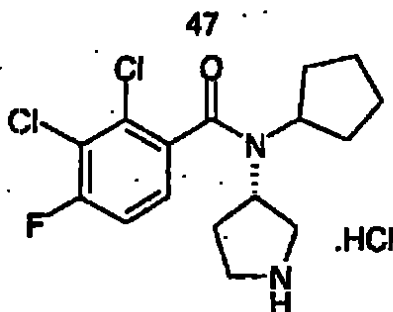
The Boc protected product of preparation 2 (46g, 107mmol) was dissolved in dichloromethane (85ml) under nitrogen and the reaction mixture treated with trifluoroacetic acid (85ml, 1mol) added dropwise at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 4 hours, evaporated under reduced pressure, azeotroped twice with toluene and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane (400ml) and washed with 1M aqueous sodium hydroxide (200ml). The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with ethyl acetate (10x) and then dried under vacuum to yield the free base of the title product as a gum, 34g (97%). A portion of this product (2.4g, 70mmol) in isopropanol (400ml) was treated with a solution of ethane-disulphonic acid hydrate (6.65g, 35mmol) in isopropanol (70ml). The solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotroped with ethyl acetate to afford a beige foam which was crystallized from isopropanol/ diisopropyl ether to yield an off-white solid (23.3g). The solid was recrystallised from isopropanol/ methanol (700ml of isopropanol and minimal amount of methanol required to achieve solubility) and dried under high vacuum to provide the title compound as a white solid (13.94g).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.40-1.74(m, 7H), 1.92(m, 1H), 2.52(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.30(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.78(m, 3H), 4.33(m, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.42(t, 1H), 7.63(d, 1H)

MS APCI+ m/z 327 [MH]⁺ LC-MS ELSID m/z 327 100%

Microanalysis: Found: C, 47.37; H, 5.59; N, 6.47. C₁₆H₂₀Cl₂N₂O. 0.5C₂H₆O₆S₂. 0.5H₂O requires C, 47.34; H, 5.61; N, 6.49%.

Example 22,3-dichloro-N-cyclopentyl-4-fluoro-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



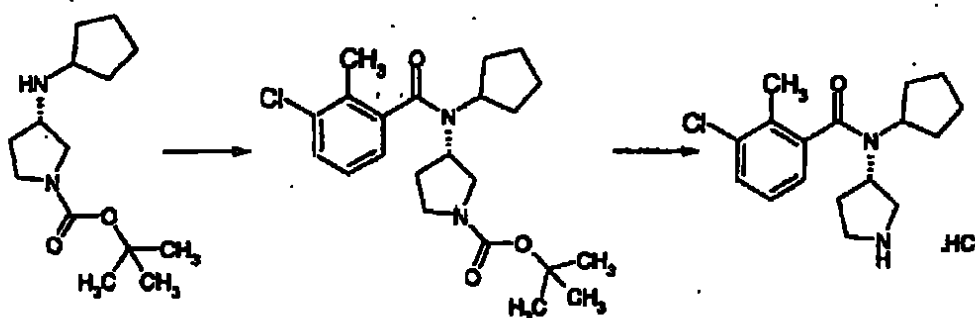
Hydrogen Chloride (4M in 1,4-dioxane, 37ml, 148mmol) was added to a solution of product from preparation 3 (6.65g, 14.93mmol) in dichloromethane (40ml). After stirring at room temperature for 18 hours, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure to produce a solid, which was triturated with ether to yield the title product (5.5g) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.54 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 7.97 (m, 2H)

MS APCI $^+$ m/z 345 $[\text{M}]^+$

Example 3

3-chloro-N-cyclopentyl-2-methyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



tert-Butyl(3S)-3-[cyclopentyl(3-chloro-2-methylbenzoyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 3 using the amine of preparation 1 and 3-chloro-2-methyl benzoic acid to yield the desired product, 606mg (crude).

MS APCI $^+$ m/z 407 $[\text{MH}]^+$.

3-chloro-N-cyclopentyl-2-methyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the foregoing compound by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 199mg (47%).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.44-1.50 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 2.33 (d, 3H), 2.44-2.54 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47 (d, 1H)

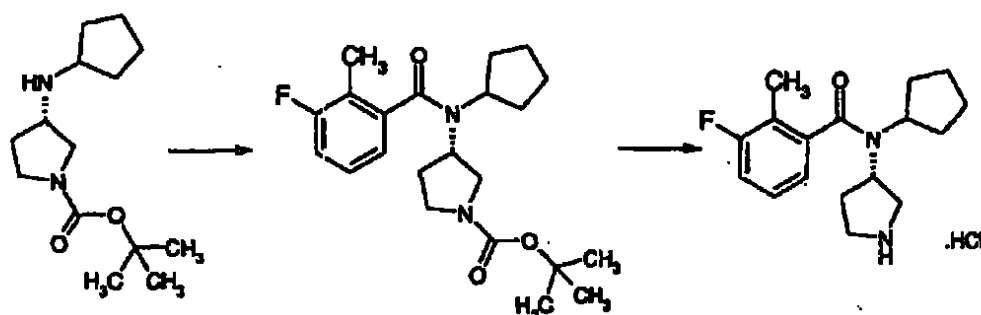
LCMS ELSD/APCI $^+$ m/z 307 $[\text{MH}]^+$ 100%.

Microanalysis: Found: C, 58.25; H, 7.20; N, 7.92%. Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 58.25; H, 7.13; N, 7.99%.

Example 4

N-cyclopentyl-3-fluoro-2-methyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride

48



tert-Butyl(3*S*)-3-[(3-fluoro-2-methylbenzoyl)(cyclopentyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 3 using the amine of preparation 1 and 3-fluoro-2-methyl benzoic acid to yield the desired product, 639mg (crude).

MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$.

N-cyclopentyl-3-fluoro-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the foregoing compound by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 182mg (46%).

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.49-1.63(m, 4H), 1.78(m, 4H), 2.22(d, 3H), 2.49(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.87(m, 2H), 4.31(m, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.14(t, 1H), 7.31(q, 1H)

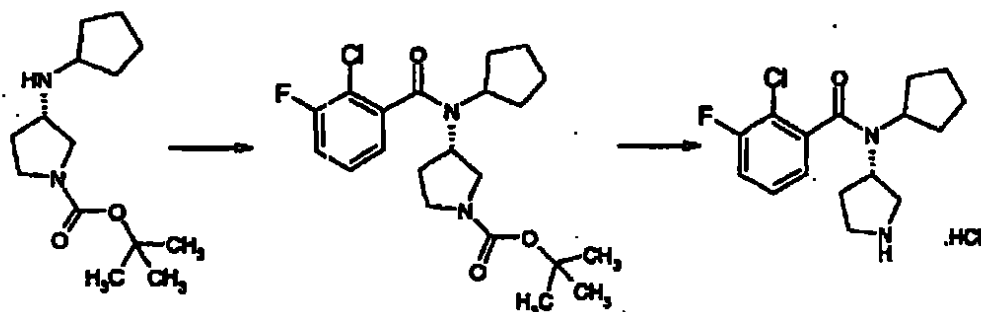
MS APCI+ m/z 291 $[MH]^+$

LCMS ELSD/APCI+ m/z 291 $[MH]^+$ 100%.

Microanalysis: Found: C, 61.18; H, 7.51; N, 8.25%. Calc. for $C_{17}H_{23}FN_2O \cdot HCl \cdot 0.39H_2O$: C, 61.18; H, 7.48; N, 8.39%.

Example 5

2-chloro-*N*-cyclopentyl-3-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



tert-Butyl(3*S*)-3-[(2-chloro-3-fluorobenzoyl)(cyclopentyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 3 using the amine of preparation 1 and 2-chloro-3-fluoro benzoic acid to yield the desired product.

2-chloro-*N*-cyclopentyl-3-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the foregoing compound by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 62mg (15%).

f8

49

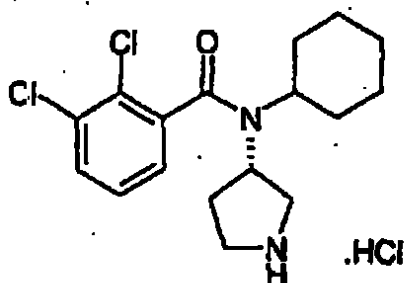
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.44-1.63(m, 4H), 1.73(m, 3H), 1.92(m, 1H), 2.52(m, 2H), 3.24(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.80(m, 3H), 4.32(m, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.35(t, 1H), 7.45(m, 1H).

LCMS ELSD/APCI+ m/z 311 [MH]⁺ 100%.

Microanalysis: Found: C, 53.68; H, 6.30; N, 7.71%. Calc. for C₁₆H₂₀ClFN₂O.HCl.0.6H₂O: C, 53.67; H, 6.25; N, 7.82%.

Example 6

2,3-dichloro-N-cyclohexyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



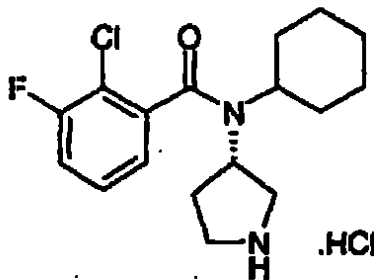
2,3-dichloro-N-cyclohexyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of preparation 5 by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 3.95g (89%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.02-1.10(m, 3H), 1.56-1.81(m, 7H), 2.46(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.81(m, 1H), 4.45(m, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.43(t, 1H), 7.66(d, 1H).

MS APCI+ m/z 341 [MH]⁺.

Example 7

2-chloro-N-cyclohexyl-3-fluoro-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



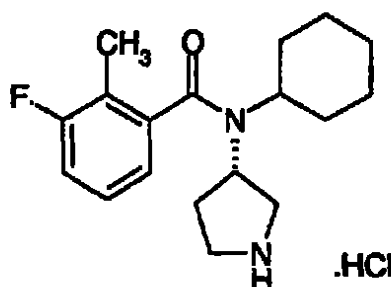
2-chloro-N-cyclohexyl-3-fluoro-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of preparation 6 by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 118mg (88%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.99-1.12(m, 3H), 1.56-1.91(m, 7H), 2.47(m, 2H), 3.16-3.22(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.81(m, 1H), 4.45(m, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.37(t, 1H), 7.46(m, 1H).

MS APCI+ m/z 325 [MH]⁺.

Microanalysis: Found: C, 54.87; H, 6.55; N, 7.30%. Calc. for C₁₇H₂₂ClFN₂O.HCl.0.6H₂O: C, 54.88; H, 6.56; N, 7.53%.

50

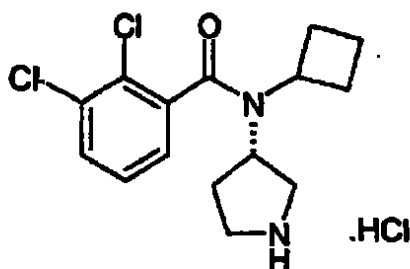
Example 8*N*-cyclohexyl-3-fluoro-2-methyl-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride

N-cyclohexyl-3-fluoro-2-methyl-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of preparation 7 by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 45mg (85%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.99-1.17(m, 3H), 1.54-1.77(m, 7H), 2.20(d, 3H), 2.47(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.81(m, 1H), 4.43(m, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.16(t, 1H), 7.31(q, 1H).

MS APCI+ *m/z* 305 [MH]⁺ LCMS ELSD *m/z* 305 [MH]⁺ 100%.

Microanalysis: Found: C, 60.87; H, 7.80; N, 7.58%. Calc. for C₁₈H₂₅FN₂O.HCl.0.79H₂O: C, 60.88; H, 7.83; N, 7.89%.

Example 92,3-dichloro-*N*-cyclobutyl-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride

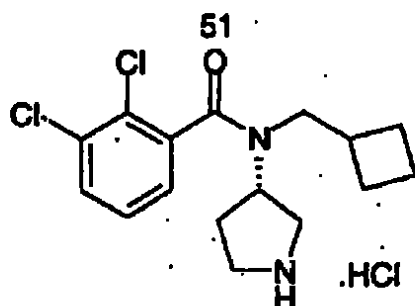
2,3-dichloro-*N*-cyclobutyl-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of preparation 9 by a method similar to that described in example 2 to yield the title product as a solid, 311mg (89%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.56(m, 1H), 1.70(m, 1H), 2.00(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.23-2.30(m, 2H), 2.46(m, 1H), 2.54(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.73-3.81(m, 2H), 4.00(m, 1H), 4.71(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.43(t, 1H), 7.66(d, 1H).

MS APCI+ *m/z* 313 [MH]⁺.

Example 10*N*-cyclobutylmethyl-2,3-dichloro-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride

70



N-cyclobutylmethyl-2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of preparation 12 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product as a gum, 55mg (68%).

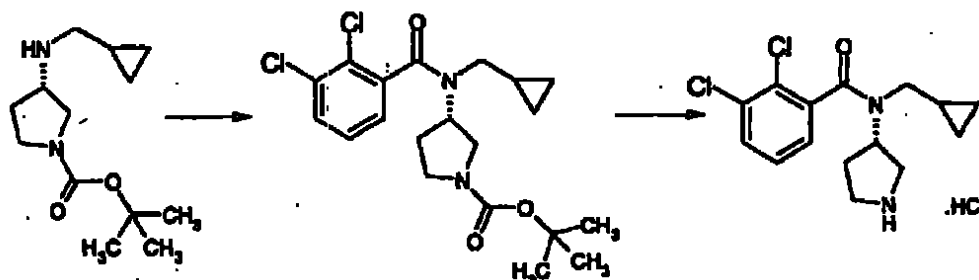
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.55-1.70(m, 3H), 1.85-2.03(m, 3H), 2.54(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.26(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.76(m, 2H), 4.30(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.43(t, 1H), 7.66(d, 1H).

LCMS UV/ESI+ m/z 327 [MH]⁺.

Microanalysis: Found: C, 50.83; H, 5.90; N, 7.42%. Calc. for C₁₈H₂₀Cl₂N₂O.HCl.0.75H₂O: C, 50.94; H, 6.01; N, 7.43%.

Example 11

2,3-dichloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



tert-Butyl(3*S*)-3-[(cyclopropylmethyl)(2,3-dichlorobenzoyl)amino]pyrrolidine -1-carboxylate was prepared by a method similar to that described in preparation 1 using the amine of preparation 13 and 2,3-dichlorobenzoyl chloride to yield the desired product (crude).

MS APCI+ m/z 413 [MH]⁺ and m/z 313 [MH-Boc]⁺

2,3-dichloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the foregoing compound by a method similar to that described in example 1, purification by chromatography, and formation of the hydrogen chloride salt, yielding the title product as a gum, 393mg (77%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.09(m, 2H), 0.502(m, 2H), 0.88(m, 1H), 2.47-2.54(m, 2H), 3.01(m, 2H), 3.21(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.76(m, 2H), 4.42(m, 1H), 7.36(m, 2H), 7.59(d, 1H).

LCMS ELSD/APCI+ m/z 313 [MH]⁺ 100%.

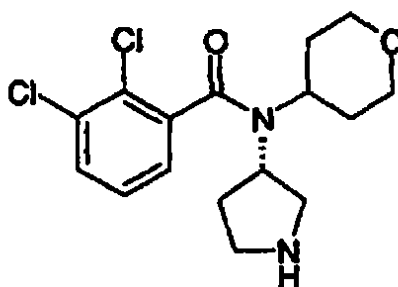
Microanalysis: Found: C, 49.52; H, 5.65; N, 7.45%. Calc. for C₁₅H₁₈Cl₂N₂O.HCl.0.78H₂O: C, 49.53; H, 5.70; N, 7.70%.

Example 12

2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylbenzamide

71

52



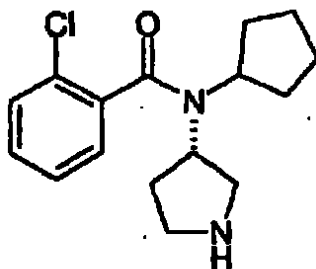
2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylbenzamide was prepared from the compound of preparation 15 by a method similar to that described in example 2 (the free base was obtained by column chromatography on silica gel using a gradient of Methylene Chloride: Methanol: Aqueous Ammonia (100:0:0 by volume) changing to Methylene Chloride: Methanol: Aqueous Ammonia(100:10:1 by volume), to afford the title compound as a colorless oil using to yield the title product as a gum, 120mg (77%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.58(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.98(m, 1.5H), 3.11-3.20(m, 3H), 3.45-3.53(m, 3H), 3.92(m, 1.5H), 4.03(m, 0.5H), 4.20(m, 0.5H), 7.32(dd, 1H), 7.42(t, 1H), 7.64(d, 1H)

MS APCI+ m/z 343 [MH]⁺

Example 13

2-chloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide



2-chloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide was prepared from the compound of preparation 16 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product, 640mg (74%).

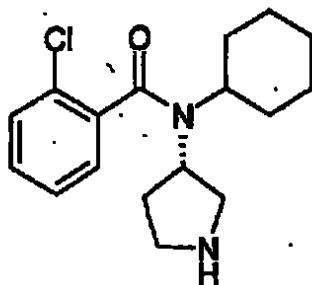
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.43(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.72(m, 3H), 1.92(m, 2H), 2.38(m, 2H), 3.09(q, 1H), 3.57-3.65(m, 2H), 3.79(m, 1H), 4.15(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.49(m, 1H)

MS APCI+ m/z 293 [MH]⁺

Example 14

2-chloro-*N*-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide

53



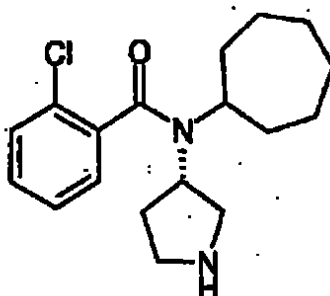
2-chloro-*N*-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide was prepared from the compound of preparation 17 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product, 685mg (83%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.98-1.13(brm, 3H), 1.54-1.88(brm, 7H), 2.44(m, 2H), 3.19(m, 2H), 3.44(q, 1H), 3.66(m, 1H), 3.78(m, 1H), 4.41(m, 1H), 7.34-7.52(brm, 4H).

MS APCI+ m/z 307 [MH]⁺.

Example 15

2-chloro-*N*-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide



2-chloro-*N*-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide was prepared from the compound of preparation 19 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product, 785mg (81%).

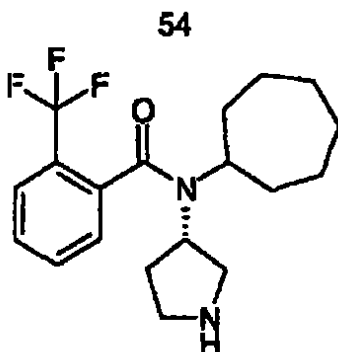
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.27(m, 3H), 1.44(m, 3H), 1.62(m, 1H), 1.75-1.92(m, 5H), 2.49(m, 2H), 3.22(m, 2H), 3.49(q, 1H), 3.70(m, 1H), 3.81(m, 1H), 4.38(m, 1H), 7.35-7.52(brm, 4H).

MS APCI+ m/z 321 [MH]⁺.

Example 16

N-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

93



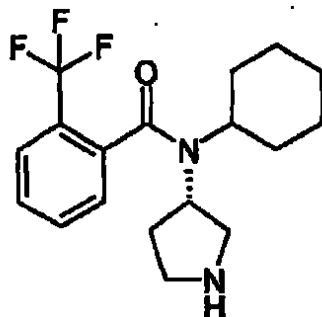
N-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide was prepared from the compound of preparation 20 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product, 502mg (72%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.19(m, 2H), 1.32(m, 1H), 1.42(m, 3H), 1.65-1.81(m, 6H), 2.45(m, 2H), 3.24(m, 2H), 3.48(t, 1H), 3.56(m, 0.5H), 3.76(m, 1.5H), 4.35(m, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.69(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.81(m, 1H).

MS APCI+ m/z 355 [MH]⁺.

Example 17

N-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide



N-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide was prepared from the compound of preparation 21 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product, 460mg (69%).

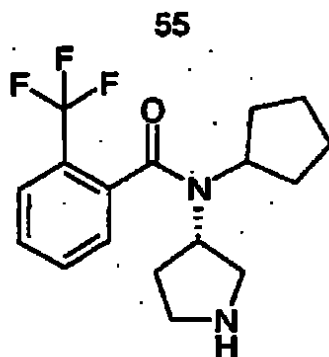
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.95-1.06(m, 3H), 1.52-1.73(m, 7H), 2.08(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.96(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.21(dd, 0.5H), 3.37(m, 1.5H), 4.06(m, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.65(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.79(m, 1H).

MS APCI+ m/z 341 [MH]⁺.

Example 18

N-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

74



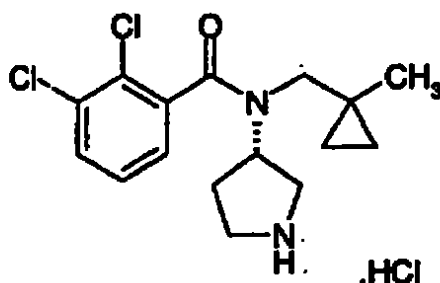
N-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide was prepared from the compound of preparation 22 by a method similar to that described in example 1 to yield the title product, 690mg (89%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.44(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.73(m, 4H), 2.47(m, 2H), 3.24(m, 1H), 3.53(m, 1.5H), 3.76(m, 2.5H), 4.29(m, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.66(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.80(m, 1H).

MS APCH+ m/z 327 [MH]⁺.

Example 19

2,3-Dichloro-*N*[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



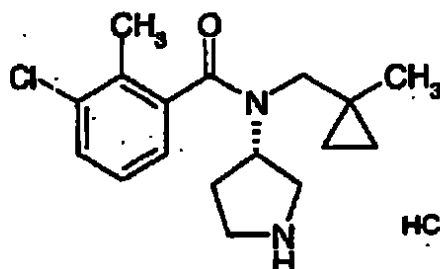
2,3-Dichloro-*N*[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of preparation 25 by a method similar to that described in Example 2 to yield the title product as a solid (269mg, 100%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.25-0.32(m, 2H), 0.44(m, 1H), 0.50(m, 0.5H), 0.60(m, 0.5H), 0.98(s, 3H), 2.50-2.61(m, 2H), 2.95(dd, 1H), 3.24-3.36(m, 2H), 3.57(m, 1H), 3.75-3.87(m, 2H), 4.52(m, 1H), 7.36-7.45(m, 2H), 7.63(d, 1H).

MS APCH+ m/z 327 [MH]⁺.

Example 20

3-Chloro-2-methyl-*N*[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride



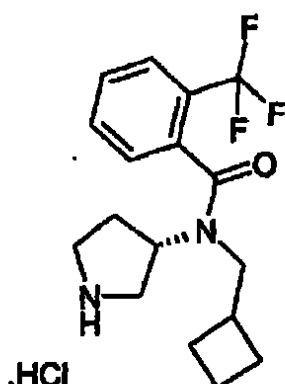
75

56

3-Chloro-2-methyl-N-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide hydrochloride was prepared from the compound of Preparation 26 by a method similar to that described in Example 2 to yield the title product as a solid (310mg, 90%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.29-0.42(m, 3.5H), 0.51(m, 0.5H), 0.96(s, 3H), 2.31 (d, 3H), 2.50(m, 1H), 2.59(m, 1H), 3.02(d, 0.5H), 3.15(q, 1H), 3.25-3.32(m, 1.5H), 3.59(m, 1H), 3.78-3.83(m, 2H), 4.51(brs, 1H), 7.21(m, 1H), 7.29(t, 1H), 7.47(d, 1H).

MS APCI+ m/z 307 [MH]⁺.

Example 21N-(cyclobutylmethyl)-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride

Tert-butyl (3S)-3-[(cyclobutylmethyl) [2-(trifluoromethyl) benzoyl]amino] pyrrolidine-1-carboxylate from preparation 28 (1.40g, 3.3mmol) was dissolved in 4N hydrogen chloride in Dioxane. The solution was stirred for 1 hour and the solvent removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the solution washed with ether. The aqueous phase was basified by adding aqueous NaOH and extracted with ether. This ether phase was dried over Magnesium Sulfate, filtered and the solvent removed under reduced pressure to afford a gum, which was treated with 2N hydrogen chloride in ether, to afford 0.99 g (86%) of the title compound as a white foam.

¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ : 1.61- 1.72 (m, 3H), 1.92- 2.03 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.85 (m, 1H).

LCMS APCI+ m/z 327[MH]⁺

Example 22

The NRI Ki and the SRI Ki of the compounds of Examples 1 to 21 were determined as follows. A selection of the results are set out below in Table 1. All of the Example compounds exhibited an NRI Ki and an SRI Ki of less than 100nM.

Biological activity

The compounds were tested for biological activity by their ability to inhibit binding of selective radioligands at the human serotonin and noradrenaline transporters (SERT and NET, respectively), using scintillation proximity assay (SPA) technology. The SPA binding was performed using cellular membrane preparations prepared from cell lines expressing human cDNA encoding either SERT or NET (hSERT, hNET), using the radioligands ^3H -citalopram and ^3H -nisoxetine.

i) Cell culture methodology

Human embryonic kidney cells (HEK-293) expressing each transporter were maintained as a continuous culture, using standard cell culture techniques, in 50 mL of growth medium (see Media and Buffers for composition) in 225 cm² flasks, at 37 °C in a humidified atmosphere with 5 % CO₂ present. Cells were passaged from a 90 % confluent monolayer at a ratio of 1:3 - 1:4.

For cell harvesting, the growth medium was removed from the monolayer and the cells were incubated with cell dissociation solution (Sigma) until showing signs of dissociation. The cells were subsequently knocked from the base of the flask and pelleted by centrifugation for storage (frozen at - 80 °C) prior to further use.

ii) Cellular membrane preparation

Cell pellets were thawed on ice and resuspended in 3 mL of membrane preparation buffer (see Media and Buffers for composition) per 1 mL of packed cell volume, using a vortex mixer to disperse the cell pellet. After incubation on ice for 10 minutes, the suspension was homogenised for four individual 10 second intervals using a hand-held homogeniser. The homogenate was then centrifuged at 1075 x g for 20 minutes at 4 °C.

The supernatants were then collected and retained. Initial cell & nuclei pellets (P1) were subsequently rehomogenised and centrifuged using the conditions cited above, and the supernatants collected and pooled with those retained from the first spin.

The pooled supernatants were centrifuged at 35000 x g for 30 minutes at 4 °C, and the supernatants discarded. The pellets (P2) were then resuspended in 1 mL of membrane preparation buffer per 1 mL of the original packed cell volume. Protein concentrations were then measured and the membrane suspension was finally frozen in aliquots of set volume and stored at - 80 °C prior to use in assays.

iii) Assay methodology**A. Determination of Optimal Assay Conditions for Individual Membrane Batches**

58

The specific SPA bead type differed for each transporter, wheat germ agglutinin-coated yttrium silicate (YSi WGA) SPA beads were used for hSERT and WGA-coated polyvinyltoluene (PVT WGA) SPA beads for hNET assays. For each batch of membrane used, optimal concentrations of bead and membrane were determined

Tritiated radioligands specific to each transporter (^3H -citalopram for hSERT and ^3H -nisoxetine for hNET) were used. The assay free radioligand concentration was expressed as a percentage of the total free radioligand concentration to give an estimate of the radioligand depletion. The radioligand depletion in assays for both transporters was less than 30% to ensure that there was sufficient radioligand available for binding. The ligand depletion value was also used for selecting the optimal assay conditions when using new batches of membranes.

The affinity of the specific radioligand for the respective transporter was determined for each membrane batch at the selected protein and bead concentrations. This was achieved by the determination of the K_D , the concentration of free radioligand at which 50 % of the transporter binding sites were occupied.

The mean K_D for a radioligand at a batch of membranes was determined from data from a minimum of three separate assays. The mean K_D was subsequently used for all assays using the membrane batch profiled to enable determination of K_i values of compounds studied using the method determined by Cheng and Prusoff (Cheng YC and Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol* 1973; 22:2099-3108.)

B. Assay protocol

Bead/membrane complex preparation

The required amount of membrane was thawed on ice and added to a predetermined volume of bead suspension in assay buffer. The beads were then pre-coupled by incubating the predetermined protein quantity per mg of bead on a shaker at a temperature of 4 °C for 2 hours.

Subsequently, the bead/membrane complex was spun down at 885 x g for 5 minutes. The resulting pellet was resuspended in assay buffer and this spin/wash step then repeated. The final pellet was then resuspended in assay buffer at the specific concentration required for the final assay.

Ligand preparation

An aliquot of [^3H]-radioligand stock was diluted in assay buffer to give a pre-determined final assay concentration less than the equilibrium dissociation constant (K_D) value.

Compound plate preparation

78

All test compounds were prepared at a concentration of 4 mM in 100 % dimethyl sulphoxide (DMSO) from dry samples. Compounds were diluted in 0.75 % DMSO in ddH₂O to give appropriate test concentrations in a 384 well plate to give a final volume of 20 μ L.

The same volume of assay buffer was added to specific wells of the plate to enable subsequent measurement of total radioligand binding. Furthermore, 20 μ L a high concentration of compound specific to each transporter assay was subsequently added to predetermined wells to determine non-specific binding (NSB). Fluoxetine (10 μ M final assay concentration) was used for hSERT and desipramine (40 μ M final assay concentration) for hNET.

For each individual transporter assay, 20 μ L of the prepared specific radioligand was added to each well of the final assay plates (containing compound solutions). Subsequently, 20 μ L of the corresponding bead/membrane complex was added to each well of the final assay plate, ensuring that the suspension was mixed well. The plates were then sealed and incubated, with shaking, for 1 hour at room temperature. The plates were subsequently incubated for an additional 6 hours, with dark adaptation, prior to reading.

C. Data analysis

The assay window (specific binding) per plate was calculated by subtracting the mean NSB readings (in counts per minute, or cpm) from the mean of total binding readings. Subsequently the cpm read per well (with mean NSB subtracted) were expressed as a percentage of the plate window to determine the amount of radioligand bound to the transporter.

These values were plotted against the concentration of the compound tested and a sigmoidal inhibitory concentration effect curve was fitted to the data using a four-parameter logistic equation and free-fitting parameters to give an IC₅₀ value (the concentration of compound required to inhibit 50% of the specific binding at the neurotransmitter transporter).

The inhibitory dissociation constant (K_i) value was then calculated from the IC₅₀ value using the Cheng-Prusoff equation

Following determination of individual K_i values for compounds tested, an overall geometric mean was calculated together with 95% confidence intervals and n values, where n is the total number of individual K_i values. The resulting K_i data of compounds, Examples 1-18, can be seen in Table 1.

iv) Media and Buffers

hSERT Cell Growth Medium

DMEM, 10 % (w/v) dialysed FCS

2 mM L-glutamine (diluted from 200 mM stock)

25 mM HEPES (diluted from 1 M stock)

250 μ g/mL gentamicin

hNET Cell Growth Medium

DMEM, 10 % (w/v) FCS

2 mM L-glutamine (diluted from 200 mM stock)

25 mM HEPES (diluted from 1 M stock)

250 µg/mL genetech

MEMBRANE PREPARATION BUFFER

20 mM HEPES (diluted from 1M stock with ddH₂O), pH 7.4 at room temperature, stored at 4 °C. Prior to use, one complete protease inhibitor tablet was dissolved per 50 mL of buffer.

Assay Buffer (1.5 x final assay concentration)

30 mM HEPES (diluted from 1 M stock with ddH₂O) and 180 mM NaCl (diluted from 5 M stock with ddH₂O), pH 7.4 at room temperature, stored at 4 °C.

Table 1

Compound	SRI Ki (nM)	NRI Ki (nM)
1	5	15
6	9	11
14	11	9
20	3	14

The compounds can also be tested in specific disease models, such as the pain models as follows:

Neuropathic pain

The activity of a compound in the treatment of neuropathic pain may be measured according to the following test protocol.

Animals: Male Sprague Dawley rats are housed in appropriately sized groups. All animals are kept under a 12h light/dark cycle (lights on at 07h.00min) with food and water ad libitum. All experiments are carried out by an observer blind to the treatments and in accordance with the Home Office Animals (Scientific Procedures) Act 1986.

Chronic constriction injury (CCI) rat model of neuropathic pain

The CCI of sciatic nerve is performed as previously described by Bennett and Xie (Bennett G.J, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*:33:87-107, 1988). Animals are anaesthetised with a 2% isoflurane/O₂ mixture. The right hind thigh is shaved and swabbed with 1% iodine. Animals are then transferred to a homeothermic blanket for the

61

duration of the procedure and anaesthesia maintained during surgery via a nose cone. The skin is cut along the line of the thighbone. The common sciatic nerve is exposed at the middle of the thigh by blunt dissection through biceps femoris. About 7mm of nerve is freed proximal to the sciatic trifurcation, by inserting forceps under the nerve and the nerve gently lifted out of the thigh. Suture is pulled under the nerve using forceps and tied in a simple knot until slight resistance is felt and then double knotted. The procedure is repeated until 4 ligatures (4-0 silk) are tied loosely around the nerve with approx 1mm spacing. The incision is closed in layers and the wound treated with topical antibiotics.

Streptozocin (STZ)-induced diabetes neuropathy in the rat

Diabetes is induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (50mg/kg) freshly dissolved in 0.9% sterile saline. Streptozotocin injection induces a reproducible mechanical allodynia within 3 weeks, lasting for at least 7 weeks (Chen and Pan, Hypersensitivity of Spinothalamic Tract Neurons Associated With Diabetic Neuropathic Pain in Rats. *J Neurophysiol* 87: 2726-2733, 2002).

Assessment of static and dynamic allodynia**Static allodynia**

Animals are habituated to wire bottom test cages prior to the assessment of allodynia. Static allodynia is evaluated by application of von Frey hairs (Stoelting, Wood Dale, Illinois, USA.) in ascending order of force (0.6, 1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 and 26 grams) to the plantar surface of hind paws. Each von Frey hair is applied to the paw for a maximum of 6 sec, or until a withdrawal response occurred. Once a withdrawal response to a von Frey hair is established, the paw is re-tested, starting with the filament below the one that produced a withdrawal, and subsequently with the remaining filaments in descending force sequence until no withdrawal occurs. The highest force of 26g lifts the paw as well as eliciting a response, thus represented the cut off point. Each animal has both hind paws tested in this manner. The lowest amount of force required to elicit a response is recorded as paw withdrawal threshold (PWT) in grams. Static allodynia is defined as present if animals respond to a stimulus of, or less than, 4g, which is innocuous in naive rats (Field MJ, Bramwell S, Hughes J, Singh L. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? *Pain*, 1999;83:303-11).

Dynamic allodynia

Dynamic allodynia is assessed by lightly stroking the plantar surface of the hind paw with a cotton bud. To avoid recording general motor activity, care is taken to perform this procedure in fully habituated rats that are not active. At least two measurements are taken at each time point, the mean of which represents the paw withdrawal latency (PWL). If no reaction is exhibited within 15 sec the procedure is terminated and animals are assigned this withdrawal time. A pain withdrawal response is often accompanied with repeated flinching or licking of the paw. Dynamic allodynia is considered to be present if animals respond to the cotton stimulus within 8 sec of commencing stroking (Field et al, 1999).

Nociceptive pain

The activity of a compound in the treatment of nociceptive pain may be measured according to the following test protocols.

Hotplate

Experimental Procedure: Male Sprague Dawley rats are placed on a hot plate (Ugo Basile, Italy) maintained at $55 \pm 5^\circ\text{C}$. The time between placement of the animal on the hot plate and occurrence of either licking of fore or hind paw, shaking or jumping off the surface is measured. Baseline measurements are made and animals reassessed following drug administration. The cut off time for hot plate latencies is set at 20 seconds to prevent tissue damage.

Ovariectomy (OVX)

Experimental Procedure: Female Sprague Dawley rats are placed into an anaesthetic chamber and anaesthetised with a 2% isoflurane O_2 mixture. During surgery, anaesthesia is maintained via a nose cone. OVX is performed via a midline incision (2cm in length) in the linea alba, whilst the animal is on a heat blanket. The ovarian ligaments and cervix are ligated with 5-0 silk, using a single clamp technique. The ovaries and uterus are then removed. The abdominal wall is closed using 4 simple interrupted sutures and the skin closed using 4 wound clips. Immediately after surgery animals are placed in individual plexiglass chambers. Once the animal has recovered from the anaesthetic the abdominal body postures are recorded in 30 min bins at various time points. Postures scored are humpback position, contraction of the muscle of the abdomen associated with inward movements of the hind limb, stretching of the body and squashing of the lower abdomen against the floor. Each of these behaviours is scored as one posture.

Brennan

Experimental Procedure: Male Sprague Dawley rats are placed into an anaesthetic chamber and anaesthetised with a 2% isoflurane O_2 mixture. During surgery, anaesthesia is maintained via a nose cone. The plantar aspect of the right hind paw is cleaned with 50% ethanol. A 1cm long longitudinal incision is made with a number 11 blade through the skin and fascia of the plantar aspect of the foot, starting 0.5cm from the proximal edge of the heel and extending toward the toes. The plantaris muscle is elevated using forceps and incised longitudinally, the muscle origin and insertion remain intact. After haemostasis with gentle pressure, the skin is closed with two simple sutures of braided silk.

Mono-Iodobacetate (MIA)-induced OA model

Male 6 weeks-old Sprague-Dawley (SD, Japan SLC or Charles River Japan) rats are anesthetized with pentobarbital. Injection site is shaved and cleaned with 70% ethanol. 25 μl of MIA solution or saline is injected in the right knee joint using a 29G needle. 7, 14, 19 and 20 days after the MIA injection, train rats

82

to measure the weight bearing (WB) without their stress. 21 days after the MIA injection, the WB on two of each hind paw is measured and the WB deficit is calculated. Define the WB deficit value as "pre value". Arrange for experimental group evenly in consideration of pre value and prepre value. After the administration of test compounds or vehicle, the WB on two of each hind paw was measured.

Cancer pain model

These experiments use adult male C3H/HeN mice (Nihon SLC, Shizuoka, Japan). The mice are housed in accordance with National Institutes of Health guidelines in a vivarium maintained at 22 °C with a 12-hour alternating light-dark cycle, and were given food and water ad libitum. The sarcoma injection protocol which is used has been described. After induction of general anesthesia with an inhalation of isoflurane (2%), a superficial incision is made in the skin overlying the patella, using Mora scissors. The patellar ligament is then cut, exposing the condyles of the distal femur. A 30-gauge needle is inserted at the level of the intercondylar notch and into the medullary canal to create an initial core pathway. After the initial core is made, a 29-gauge needle is used to make the final pathway into the bone. A 0.5-mm depression is then made using a half-round bur in a pneumatic dental high speed handpiece, to serve as mechanical retention for the dental resin plug. Then, 20 µl α -minimum essential media (Sigma; sham injection) or 20 µl media containing 1×10^5 2472 osteolytic sarcoma cells (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland; sarcoma injection) is injected using a 29-gauge needle and a .25 cc syringe. To prevent leakage of cells outside the bone, the injection site is closed with dental resin, followed by copious irrigation with filtered water. Wound closure is achieved using auto wound clips (Becton Dickinson, San Jose, California). Wound clips are removed at day 5 to prevent interference with behavioral testing.

Assessment of static and dynamic allodynia

Static allodynia.

Animals are habituated to wire bottom test cages prior to the assessment of allodynia. Static allodynia is evaluated by application of von Frey hairs (Stoelting, Wood Dale, Illinois, USA.) in ascending order of force (0.6, 1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 and 26 grams) to the plantar surface of hind paws. Each von Frey hair is applied to the paw for a maximum of 6 sec, or until a withdrawal response occurs. Once a withdrawal response to a von Frey hair is established, the paw is re-tested, starting with the filament below the one that produces a withdrawal, and subsequently with the remaining filaments in descending force sequence until no withdrawal occurs. The highest force of 26g lifts the paw as well as eliciting a response, thus represents the cut off point. Each animal has both hind paws tested in this manner. The lowest amount of force required to elicit a response is recorded as paw withdrawal threshold (PWT) in grams. Static allodynia is defined as present if animals respond to a stimulus of, or less than, 4g, which is innocuous in naive rats (Field MJ, Bramwell S, Hughes J, Singh L. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? Pain, 1999;83:303-11).

Dynamic allodynia

Dynamic allodynia is assessed by lightly stroking the plantar surface of the hind paw with a cotton bud. To avoid recording general motor activity, care is taken to perform this procedure in fully habituated rats that are not active. At least two measurements are taken at each time point, the mean of which represents the paw withdrawal latency (PWL). If no reaction is exhibited within 15 sec the procedure is terminated and animals are assigned this withdrawal time. A pain withdrawal response is often accompanied with repeated flinching or licking of the paw. Dynamic allodynia is considered to be present if animals respond to the cotton stimulus within 8 sec of commencing stroking (Field et al, 1999).

Radiant heat paw withdrawal

Experimental procedure: Thermal paw withdrawal is assessed using the rat plantar test (Ugo Basile, Italy) following a modified method of Hargreaves et al., 1988. Rats are habituated to the apparatus that consists of three individual perspex boxes on an elevated glass table. A mobile radiant heat source is located under the table and focused onto the hind paw and paw withdrawal latencies (PWL) are recorded. There is an automatic cut off point of 22.5 s to prevent tissue damage. PWL are taken 2–3 times for both hind paws of each animal, the mean of which represents baselines for right and left hind paws. The apparatus is calibrated to give a PWL of approximately 10 s.

Weight bearing

Experimental procedure: Animals are examined for hypersensitivity in the weight-bearing test, using an "Incapacitance tester" (Linton Instruments, Diss, Norfolk, U.K.). Rats were positioned with their fore limbs up on a perspex slope and hind limb weight distribution was measured via force transducers under each of the hind paws. Each animal is placed in the apparatus and the weight load exerted by the hind paws is noted. The difference in weight bearing is calculated by subtracting the ipsilateral (injured) paw from the contralateral paw (normal) and this constitutes the raw data.

Inflammatory pain

The activity of compound in the treatment of inflammatory pain may be measured according to the following test protocol.

CFA-induced weight bearing deficits in rats

Male 7-week-old SD rats are fasted overnight. CFA (300 µg of Mycobacterium Tuberculosis H37 RA (Difco Laboratories) in 100 µL of liquid paraffin (Wako)) is injected into the rat's right hind footpad. Two days after the administration of CFA, the changes in hind paw weight distribution between the left (ipsilateral) and the right (contralateral) limbs are measured as an index of pain by using Linton Incapacitance tester (Linton Instrumentation, UK). The test compound suspended in 0.1% MC (Wako) is administered orally in a volume of 1 mL per 100 g body weight. Each animal is placed in the apparatus and the weight load exerted by the hind paws is measured before, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

Carrageenin-induced mechanical hyperalgesia in rats

Male 4-week-old SD rats are fasted overnight. Hyperalgesia is induced by intraplantar injection of Lambda-carrageenin (0.1 ml of 1% w/v solution in saline, Zushikagaku). The test compound (1ml of 0.1% methylcellulose/100g body weight) is given orally at 5.5 hours after the carrageenin injection. The paw withdrawal threshold (gram) is measured by analgesimeter (Ugo Basile) at 3.5, 4.5, 6.5 and 7.5 hours after the carrageenin injection. (Randall L.O. & Selitto I.J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409-419, 1957)

Carrageenan-Induced Thermal Hyperalgesia (CITH) in the Rat

Thermal hyperalgesia is assessed using the rat plantar test (Ugo Basile, Comerio, Italy), according to a method modified by Hargreaves et al. (1988). Briefly, rats are habituated to the apparatus that consists of three individual Perspex boxes on a glass table. A mobile radiant heat source is located under the table and focused onto the desired paw. Paw withdrawal latencies (PWLs) are recorded three times for both hind paws of each animal, the mean of which represents baseline for left and right hind paws. The apparatus is calibrated to give a PWL of approximately 10 s in naïve rats. To prevent tissue damage of the plantar zone, a 22.5 sec cut-off is observed. Lambda carrageenan is injected intraplantarly (100 µl, 20 mg/ml) the right hind paw and baseline recordings of PWT are taken 2 hr post administration.

Visceral pain

The activity of a compound in the treatment of visceral pain may be measured according to the following test protocols.

Several models are available to determine if a compound is effective in treating disorders of the viscera. These models include a LPS model (Eutamene H et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2000 295 (1):162-7), a TNBS model (Diop L. et al, *Gastroenterology* 1999, 116, 4(2): A986), a IBD model (Clemett D, Markham A, *Drugs* 2000 Apr;59(4):929-56), a pancreatic pain model (Isla AM, *Hosp Med* 2000 Jun;61(6):386-9) and a visceral non digestive pain model (Boucher M et al, *J Urol* 2000 Jul;164(1):203-8).

TNBS-induced chronic visceral allodynia in rats

In this experimental model of colonic distension in awake rats, previous injection of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) into the proximal colon lowered the visceral pain threshold.

Materials and methods: Male Sprague-Dawley rats are used. The animals are housed 3 per cage in a regulated environment (20 ± 1°C, 50 ± 5 % humidity, with light 8:00 am to 8:00 pm). At day 0, under anesthesia (ketamine 80 mg/kg i.p.; acepromazine 12 mg/kg i.p.), the injection of TNBS (50 mg/kg in ethanol 30 %), or saline (1.5 ml/kg) for control rats, is performed into the proximal colon wall (1 cm from the cecum). After the surgery, animals are individually housed in polypropylene cages and kept in a

35

66

regulated environment ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ humidity, with light 8:00 a.m. to 8:00 p.m.) during 7 days. At day 7 after TNBS administration, a balloon (5-6 cm length) is inserted by anus, and kept in position (tip of balloon 5 cm from the anus) by taping the catheter to the base of the tail. Oral administration of the test compound is performed 1 h before the colonic distension cycle: the balloon is progressively inflated by steps of 5 mm Hg (0.667 kPa), from 0 to 75 mm Hg, each step of inflation lasting 30 s. Each cycle of colonic distension is controlled by a standard barostat. The threshold (mm Hg) corresponds to the pressure which produced the first abdominal contraction, and the cycle of distension is then discontinued. The colonic threshold is determined after performance of four cycles of distension on the same animal.

LPS-induced rectal hypersensitivity in rats

Intraperitoneal injection of bacterial lipo-polysaccharide (LPS) has been shown to induce rectal hyperalgesia in awake rats.

Materials and methods: Animals are surgically prepared for electromyography: rats are anaesthetized by intraperitoneal injection of acepromazine (0.6 mg/kg) and ketamine (120 mg/kg). Three groups of three electrodes are implanted in the abdominal external oblique musculature, just superior to the inguinal ligament. Electrodes are exteriorized on the back of the neck and protected by a glass tube attached to the skin. Animals are individually housed in polypropylene cages and kept in a temperature-controlled room (21°C). Food (UAR pellets, Epinay, France) and water are provided ad libitum.

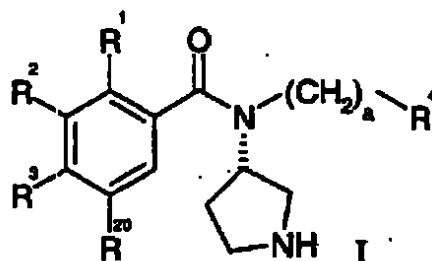
Electromyographic recordings begin five days after surgery. The electrical activity of abdominal striated muscles is recorded with an electroencephalograph machine (Mini VIII Alvar, Paris, France) using a short time constant (0.03 s) to remove low-frequency signals ($< 3\text{ Hz}$) and a paper speed of 3.6 cm/min. Spike bursts are recorded as an index of abdominal contractions.

Distension procedure: Rats are placed in plastic tunnels (6 cm diameter x 25 cm long), where they cannot move, escape, or turn around, in order to prevent damage to the balloon. Animals are accustomed to this procedure for four days before rectal distension in order to minimize stress reactions during experiments. The balloon used for distension is an arterial embolotomy catheter (Fogarty, Edwards Laboratories Inc.). Rectal distension is performed by insertion of the balloon (2 mm diameter x 2 cm long) into the rectum, at 1 cm from the anus, and catheter is fixed at the base of the tail. It is inflated progressively with tepid water by steps of 0.4 ml, from 0 to 1.2 ml, each step of inflation lasting 5 min. To detect possible leakage, the volume of water introduced in the balloon is checked by complete removal with a syringe at the end of the distension period.

86

Claims:

1. A compound of Formula (I):



and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^3 and R^{20} are each independently H, Cl, Br, F, I, CF_3 , OCF_3 , Me or Et;

R^4 is het or C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, alkoxyalkyl containing 2 to 4 carbon atoms or $-S-(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

a is 0 or 1; and

het is a non-aromatic 4-, 5- or 6- membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, optionally fused to a 5- or 6- membered carbocyclic group or a second 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, wherein the het group is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , hydroxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkyl- $S-C_{1-4}$ alkyl; provided that at least one of R^1 , R^2 and R^3 is other than H.

2. A compound according to Claim 1, wherein:

R^1 is Cl, Br, F, I, CF_3 , Me or Et; and

R^2 and R^3 are each independently H, Cl, Br, F, I, CF_3 , Me or Et

3. A compound according to Claim 2, wherein:

R^1 and R^2 are each independently Cl, Br, F, I, Me or Et; and

R^3 is H, Cl, Br, F, I, Me or Et.

4. A compound according to Claim 1 or Claim 2, wherein:

R^1 is Cl, Me or CF_3 ;

R^2 is H, Cl or F; and

R^3 is H, Cl or F.

5. A compound according to any of Claims 1 to 4, wherein R^4 is C_{3-7} cycloalkyl.

6. A compound according to any of Claims 1 to 5, wherein a is 0

87

68

7. A compound according to Claim 1 which is:

2,3-dichloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl],
2,3-dichloro-*N*-cyclopentyl-4-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
3-chloro-*N*-cyclopentyl-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cyclopentyl-3-fluoro-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cyclopentyl-3-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cyclohexyl-3-fluoro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cyclohexyl-3-fluoro-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-cyclobutyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cyclobutylmethyl-2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2,3-dichloro-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-*N*-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylbenzamide,
2-chloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
2-chloro-*N*-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-cycloheptyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
N-cyclohexyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
N-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide,
2,3-Dichloro-*N*-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
3-Chloro-2-methyl-*N*-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide,
N-(cyclobutylmethyl)-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide, or
pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof.

8. A compound according to Claim 7 which is 2,3-dichloro-*N*-cyclopentyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl], or
pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of Claims 1 to 8 and
a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

10. A compound according to any one of Claims 1-8 for use as a medicament.

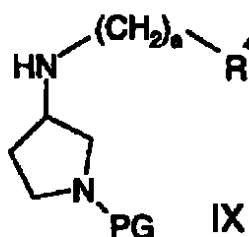
11. Use of a compound according to any one of Claims 1-8 in the manufacture of a medicament for the
treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function in mammals is
implicated.

12. Use of a compound according to any one of Claims 1-8 in the manufacture of a medicament for the
treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline in mammals is implicated.

13. Use according to Claim 12, wherein the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated.

69

14. Use of a compound according to any one of Claims 1-8 in the manufacture of a medicament for the treatment of urinary disorders, depression, pain, premature ejaculation, ADHD or fibromyalgia in mammals.
15. Use of a compound according to Claim 14, for the treatment of urinary incontinence, such as GSI or USI, in mammals.
16. A method of treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1-8 to a patient in need of such treatment.
17. A method of treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1-8 to a patient in need of such treatment.
18. A method according to Claim 17, wherein the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated.
19. A method of treatment of urinary disorders, depression, pain, premature ejaculation, ADHD or fibromyalgia, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1-8 to a patient in need of such treatment.
20. A method according to Claim 19, wherein the urinary disorder is urinary incontinence, such as GSI or USI.
21. A process for preparing a compound according to any one of Claims 1-8 which comprises reacting a compound of formula (IX):



wherein R^4 and a are as defined in any of Claims 1 to 8 and PG is a protecting group, with an acid or acyl halide of Formula (II):

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/003643

69

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D207/14 A61K31/40

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)
C07D A61K

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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CH 628 885 A (ANPHAR SA) 31 March 1982 (1982-03-31) abstract; claim 1	1-21
A	NORMAN T R ET AL: "NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF DEPRESSION; FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, MELBOURNE, AU, vol. 26, 1992, pages 73-81, XP002066745 ISSN: 0004-8674 abstract	1-21
P, X	WO 2004/111003 A (PFIZER LIMITED; ANDREWS, MARK, DAVID; BROWN, ALAN, DANIEL; FRADET, DAV) 23 December 2004 (2004-12-23) claims 1,9-13; examples 29,34	1-21
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2006

Date of mailing of the international search report

13/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jenn, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/003643

90

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/110995 A (PFIZER LIMITED; FISH, PAUL, VINCENT; FRAY, MICHAEL, JONATHAN; LOVERING) 23 December 2004 (2004-12-23) claims 1,13-23; examples 1-8,13-15 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/003643

91

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

182005/003643

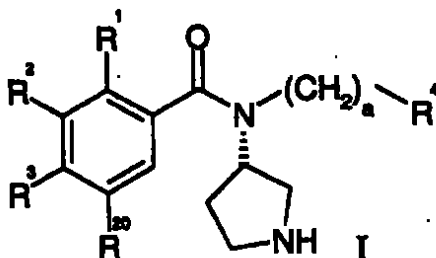
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 628885	A	31-03-1982	NONE	
WO 2004111003	A	23-12-2004	US 2005014789 A1	20-01-2005
WO 2004110995	A	23-12-2004	AU 2004247487 A1	23-12-2004
			NL 1026438 C2	20-09-2005
			NL 1026438 A1	20-12-2004

Nuevos Compuestos

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de amida que inhiben la recaptación de monoamina, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina.

- 5 Los compuestos de la invención exhiben actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina y por lo tanto tienen utilidad en varias áreas terapéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la invención son de uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina; más particularmente trastornos en los que está
- 10 implicada la inhibición de la recaptación de serotonina o noradrenalina. Además, los compuestos de la invención son de uso en trastornos en los que está implicada la inhibición tanto de serotonina como de noradrenalina, tales como la incontinencia urinaria. Adicionalmente, los compuestos de la invención son de uso en trastornos en los que se puede desear inhibir preferencialmente la recaptación de una de
- 15 noradrenalina o serotonina comparada con la otra, tales como dolor, fibromialgia, ADHD y depresión.

Según un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I),



20

y sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables, en la que

R¹, R², R³ y R²⁰ son cada uno independientemente H, Cl, Br, F, I, CF₃, OCF₃, Me o Et;

R⁴ es het o cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente substituido con alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alcoxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o S-(alquilo de C₁₋₄);

25

a es 0 o 1; y

het es un heterociclo no aromático de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo de N, O o S, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un segundo heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo de N, O o S, en el que el grupo het está opcionalmente substituido por

30

lo menos con un substituyente seleccionado independientemente de alquilo de C₁₋₈.

alcoxi de C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₆ y alquil de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄;

con tal de que por lo menos uno de R¹, R² y R³ sea distinto de H.

En una realización de la invención, R¹ es Cl, Br, F, I, CF₃, Me o Et; y R² y R³ son cada uno independientemente H, Cl, Br, F, I, CF₃, Me o Et. En una realización adicional, R¹ y R² son cada uno independientemente Cl, Br, F, I, CF₃, Me o Et y R³ es H, Cl, Br, F, I, CF₃, Me o Et. En una realización adicional más, R¹ es Cl, Me o CF₃; R² es H, Cl o F; y R³ es H, Cl o F.

Según una realización adicional de la invención, R² y R²⁰ son distintos de H. En tal realización, R² y R²⁰ pueden ser cada uno independientemente Cl, F, CF₃, Me o Et.

Según una realización adicional más de la invención, R¹, R² y R²⁰ son distintos de H. En tal realización, R¹, R² y R²⁰ pueden ser cada uno independientemente Cl, F, CF₃, Me o Et.

Según una realización adicional más de la invención, R¹, R³ y R²⁰ son distintos de H. En tal realización, R¹, R³ y R²⁰ pueden ser cada uno independientemente Cl, F, CF₃, Me o Et.

Según cualquier reivindicación de la invención descrita anteriormente, R⁴ puede ser cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente substituido con alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alcoxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o S-(alquilo de C₁₋₄). Según una realización adicional, R⁴ puede ser cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente substituido con Me o Et.

Según cualquier reivindicación de la invención descrita anteriormente, a puede ser 0.

Según cualquier reivindicación de la invención descrita anteriormente, el grupo het puede estar substituido con uno, dos o tres substituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, alquilo de C₁₋₄ y CF₃. En una realización adicional, el grupo het de un compuesto tal como se define anteriormente con referencia al primer aspecto de la invención y cualquiera de las realizaciones específicas puede ser sin substituir.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

2,3-dicloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,

2,3-dicloro-N-ciclopentil-4-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,

3-cloro-N-ciclopentil-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,

N-ciclopentil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,

- 2-cloro-N-ciclopentil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 2,3-dicloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 2-cloro-N-ciclohexil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 N-ciclohexil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 5 2,3-dicloro-N-ciclobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 N-ciclobutilmetil-2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 2,3-dicloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-N-tetrahidro-2H-piran-4-ilbenzamida,
 2-cloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 10 2-cloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 2-cloro-N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
 N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
 N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
 15 2,3-dicloro-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 3-cloro-2-metil-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
 N-(ciclobutilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
 o uno de sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptable.

- Por derivado farmacéutica y/o veterinariamente aceptable se entiende cualquier
 20 sal, solvato, éster o amida, o sal o solvato de tal éster o amida farmacéutica o
 veterinariamente aceptable, del compuesto de fórmula (I), o cualquier otro compuesto
 que al administrarlo al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un
 compuesto de fórmula (I) o uno de sus metabolitos o residuos activos.

- Para el uso farmacéutico o veterinario, las sales a las que nos referimos
 25 anteriormente serán las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables, pero otras
 sales pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación de compuestos de fórmula
 (I) y sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables.

- Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables anteriormente
 mencionadas incluyen sus sales de adición de ácido y sus sales de adición de base.
 30 Las sales de adición de ácido apropiadas se forman de ácidos que forman
 sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato,
 besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camsilato, citrato, hemicitrato,
 edisilato, hemiedisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato,
 hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato,
 35 lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato,

nitrate, orotate, pamoate, phosphate/hydrogenophosphate, phosphate/dihydrogenophosphate, sacarate, stearate, succinate, tartrate and tosylate.

Las sales de adición de base apropiadas se forman de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de sales apropiadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando conjuntamente disoluciones del compuesto y el ácido o base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la disolución y ser recogida por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen hidratos y solvatos del compuesto de fórmula (I).

También dentro del alcance de la invención están los complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedante en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el hospedante están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos en esta invención los complejos del fármaco farmacéutico que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm. Sci. 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto 1975).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden modificar para proporcionar sus derivados farmacéutica o veterinariamente aceptables en cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos. Los ejemplos de tales derivados se describen en: Drugs of Today, volumen 19, número 9, 1983, pp 499-538; Topics in Chemistry, Capítulo 31, pp 306-316, y en "Design of Prodrugs", por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1 (las descripciones en tales documentos se incorporan aquí como referencia) e incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fosfato, ésteres de nitro, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, sulfonamidas, carbamatos, azocompuestos, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

Se apreciará adicionalmente por los expertos en la técnica, que ciertos restos, conocidos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como se describe por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (ibid) se pueden colocar en funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes en compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, en virtud del átomo de carbono asimétrico del resto pirrolidin-3-ilo y de átomos de carbono asimétrico adicionales como se puede definir por ciertos significados de R⁴. Aunque la estereoquímica en la posición 3 es fija, puede existir algún centro quiral adicional en cualquier forma estereoisómera posible.

Se debe entender que la presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos de la invención, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas (con la excepción del centro quiral en la posición 3 del resto de pirrolidinilo), y sus mezclas (por ejemplo, mezclas tautómeras o racémicas).

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautómeras. Todos los tautómeros y sus mezclas están incluidos en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, una reivindicación del 2-hidroxipiridinilo incluiría también su forma tautómera α -piridonilo.

Se debe entender que la presente invención incluye compuestos radiomarcados de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéutica y veterinariamente aceptables pueden también ser capaces de existir en más de una forma cristalina, una característica conocida como polimorfismo. Todas de tales formas polimórficas ("polimorfos") están incluidas dentro del alcance de la invención. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a cambios de temperatura o de presión o de ambas, y pueden también ser el resultado de variaciones en el procedimiento de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas, y se usan para distinguir los polimorfos típicamente los diagramas de difracción de rayos X, el comportamiento de solubilidad, y el punto de fusión del compuesto.

A menos que se indique de otro modo, cualquier grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y es de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo. Cuando el grupo alquilo contiene más de un átomo de carbono, puede ser insaturado. De este modo, la expresión alquilo de C₁₋₈ incluye

alquenilo de C_{2-6} y alquinilo de C_{2-6} . Similarmente, la expresión alquilo de C_{1-8} incluye alquenilo de C_{2-8} y alquinilo de C_{2-8} , y la expresión alquilo de C_{1-4} incluye alquenilo de C_{2-4} y alquinilo de C_{2-4} .

El término halógeno se usa para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 A menos que se indique de otro modo, el término het incluye cualquier heterociclo no aromático saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 10 pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolino, dítianilo, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazapinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término heterociclo incluye grupos heterocíclicos condensados, por ejemplo, bencimidazolilo, 15 benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, hidroquinazdinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo. Los términos het, heterocíclico y heterocíclico deben ser similarmente explicados.

- 20 Pare evitar dudas, a menos que se indique de otro modo, el término substituido quiere decir substituido con uno o más grupos definidos. En el caso en el que los grupos se puedan seleccionar de varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. Además, el término independientemente quiere decir que cuando se selecciona más de un substituyente de varios posibles substituyentes, los substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 25 De aquí en adelante, los compuestos de fórmula (I), y sus derivados farmacéutica y veterinariamente aceptables, los análogos radiomarcados de los anteriores, los isómeros de los anteriores, y los polimorfos de los anteriores, se denominan "compuestos de la invención".

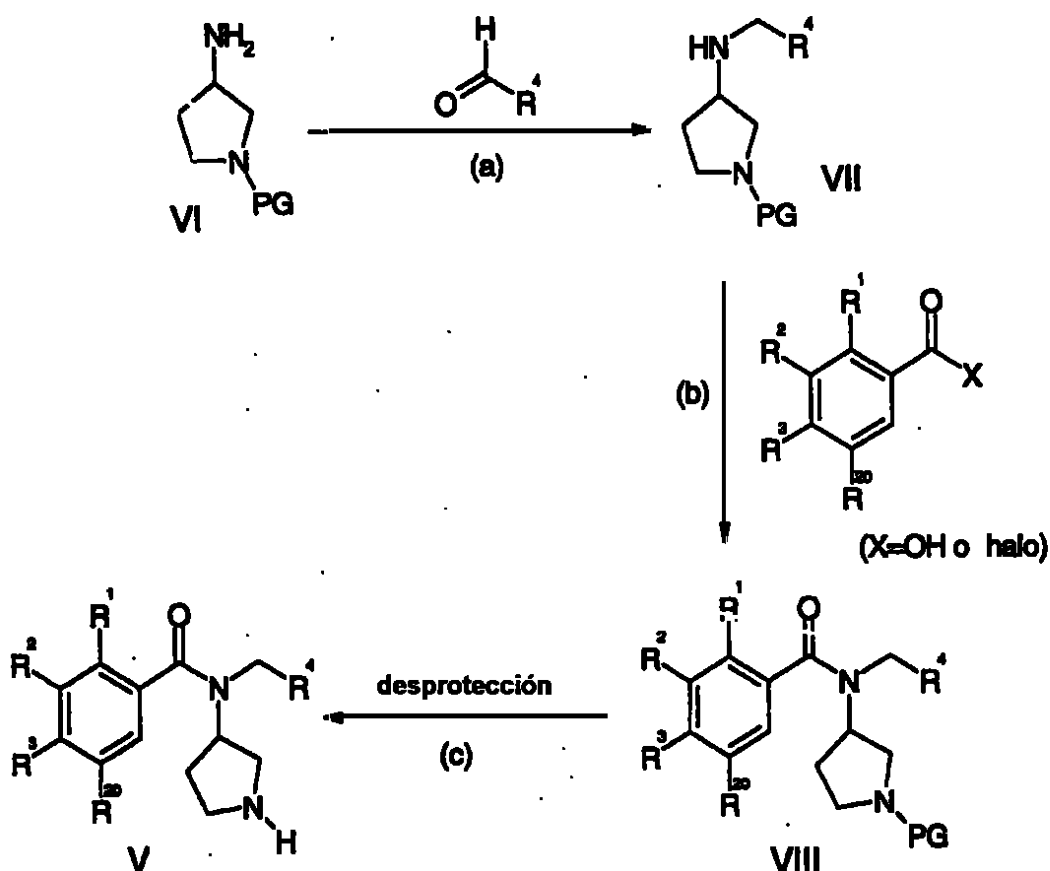
- 30 En una realización de la invención, los compuestos de la invención son los derivados farmacéutica y veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), tales como las sales o solvatos farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I)).

- 35 En una realización adicional más de la invención, se proporciona un compuesto de la invención que es un inhibidor de la recaptación de la monoamina serotonina y/o

noradrenalina, que tiene valores K_i del SRI o NRI de 200 nM o menos. En una realización adicional, el compuesto tiene valores K_i del SRI y/o NRI de 100 nM o menos. En una realización adicional más, el compuesto tiene valores K_i del SRI y NRI de 50 nM o menos. En una realización aún más adicional, el compuesto tiene valores K_i del SRI y NRI de 25 nM o menos.

Según el Esquema 1, los compuestos de Fórmula (V) (es decir, un compuesto de Fórmula (I) en la que a es 1) se pueden preparar de compuestos de Fórmula (VI) por reacción con un aldehído R^4CHO , seguido de reacción con un ácido o haluro de ácido como se muestra (es decir, en el que X es OH o halo) y desprotección.

10

Esquema 1

En el esquema anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{20} son como se define anteriormente, a es 1 y PG es un grupo protector apropiado.

15 (a) - Aminación reductora

La reacción de la amina primaria (VI) con el aldehído para formar la amina secundaria (VII) es una reacción de aminación reductora, en la que la deshidratación de la amina y el aldehído es seguida de la reducción de la imina formada por medio de

un reactivo de hidruro metálico o hidrogenación, en un disolvente apropiado a temperatura ambiente.

En esta reacción, se tratan típicamente cantidades equimolares de amina y aldehído con triacetoxiborohidruro de sodio (STAB), $\text{NaCN}(\text{BH})_3$ o NaBH_4 , en un disolvente apropiado (por ejemplo, DCM, THF) a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas. Alternativamente, se añade un exceso de un agente de reducción (por ejemplo, NaBH_4 , LiAlH_4 , STAB) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, MeOH, EtOH) después de que se han mezclado la amina y el aldehído durante 1-18 horas, opcionalmente en presencia de un agente de secado (por ejemplo, un tamiz molecular) o con la retirada de agua usando un aparato de Dean-Stark con un disolvente apropiado (por ejemplo, tolueno, xileno). Una alternativa adicional implica la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio o níquel (por ejemplo, Pd/C, Ni Raney®) en atmósfera de H_2 , opcionalmente a temperatura y presión elevada, en un disolvente apropiado (por ejemplo, EtOH).

Un ejemplo más específico de la aminación reductora implica el tratamiento del aldehído con la amina en presencia de 10% Pd/C, opcionalmente en presencia de trietilamina, en etanol a alrededor de 415 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas, o un exceso de borohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente durante 6 horas.

Será evidente para los expertos en la técnica que en lugar de un aldehído, se podría usar una cetona u otro reactivo que contiene carbonilo en condiciones apropiadas en la etapa de aminación reductora.

(b) - Formación de amida

La formación de una unión peptídica entre el ácido o haluro de ácido y la amina (VII) se puede emprender usando:

- (i) el haluro de ácido y la amina (VII), con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente apropiado, o
- (ii) el ácido, opcionalmente con un agente de copulación convencional, y la amina (VII), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente apropiado.

Los ejemplos de tal reacción son como sigue:

- (i) Se hace reaccionar un cloruro de ácido (opcionalmente generado in situ) con un exceso de la amina (VII), opcionalmente con un exceso de una amina terciaria tal como Et_3N , base de Hünig o NMM, en DCM, tolueno o dioxano, opcionalmente a temperatura elevada durante 1 a 24 horas;

(ii) Se hace reaccionar un ácido, WSCDI/DCCI/TBTU y HOBt/HOAT con un exceso de amina (VII) y un exceso de NMM, Et₃N, base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a ta. durante 4 a 48 horas; o

(iii) Se hace reaccionar un ácido y PYBOP®/PyBrOP®/reactivo de Mukaiyama con un exceso de amina (VII) y un exceso de NMM, Et₃N, base de Hünig en THF, tolueno, DCM o EtOAc, a ta. durante 4 a 24 horas.

Cuando el haluro de ácido es un cloruro de ácido (es decir, X=Cl), este se puede generar in situ por metodología estándar y a continuación se hace reaccionar con la amina (VII) y trietilamina en diclorometano a 70°C durante 90 minutos.

10 (c) - Desprotección

Cuando PG es un grupo protector de amina apropiado, preferentemente BOC, trifluoroacetato o bencilo, la retirada de PG de (VIII), para formar la amina sin proteger (V), se realiza por un método selectivo para el grupo protector tal como se detalla en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, por TW Greene and PGM Wuts. John Wiley and Sons, Inc., 1999, incorporado aquí como referencia.

Los ejemplos de tales reacciones de desprotección son como sigue:

Cuando PG es BOC, la desprotección implica el tratamiento de (VIII) con un exceso de ácido fuerte (por ejemplo, HCl, TFA) a temperatura ambiente en un disolvente apropiado (por ejemplo, DCM, EtOAc, dioxano).

20 Cuando PG es trifluoroacetato, la desprotección implica el tratamiento de (VIII) con una base (por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, NH₃, Ba(OH)₂) en un disolvente alcohólico (por ejemplo, MeOH, EtOH), opcionalmente con agua y opcionalmente a elevada temperatura.

Cuando PG es Bz, la desprotección implica la hidrogenación por transferencia con un catalizador de hidrogenación de metal de transición o sal de metal de transición (por ejemplo, Pd/C, Pd(OH)₂) en presencia de un donante de hidrógeno (por ejemplo, NH₄⁺NCO₂⁻) en un disolvente polar (por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, metanol) opcionalmente a temperatura y/o presión elevada, o hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio o níquel (por ejemplo, Pd/C, Ni Raney®) en una atmósfera de H₂, opcionalmente a temperatura y presión elevada, en un disolvente apropiado.

Más específicamente:

Cuando PG es BOC, la desprotección implica el tratamiento con un exceso de ácido clorhídrico 4M en dioxano durante 18 horas a temperatura ambiente. O con TFA en DCM durante 4,5 horas a TA.

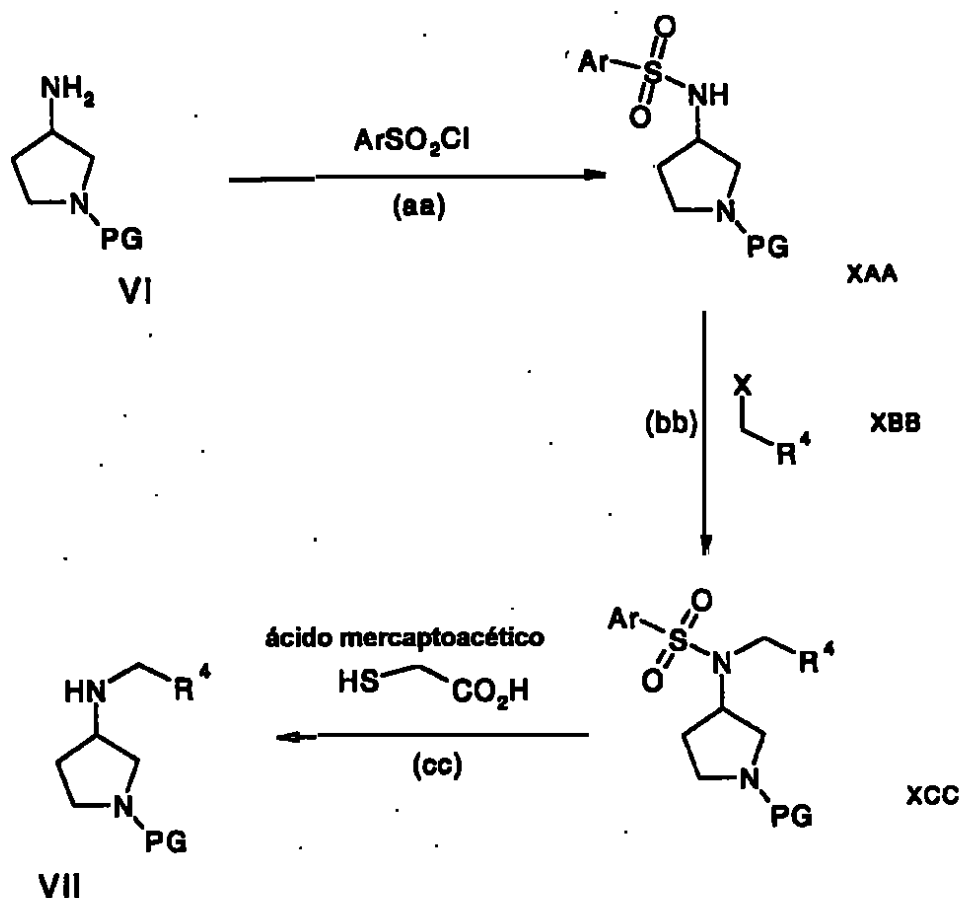
Cuando PG es trifluoroacetato, la desprotección implica el tratamiento con K_2CO_3 en una mezcla metanol:agua (de 5:1 a 10:1) a temperatura ambiente durante 18 horas.

Cuando PG es Bz, la desprotección implica el tratamiento con $NH_4^+HCO_2^-$ y 10% Pd/C en etanol a reflujo suave durante entre 6 y 20 horas.

Se describen métodos alternativos para preparar el compuesto de amina secundaria (VII) a partir del compuesto de amina primaria (VI) en los Esquemas 1a y 1b a continuación.

Esquema 1a

10



En el que PG es un grupo protector apropiado y R^4 es como se define anteriormente.

Según el esquema 1a, los compuestos de fórmula VII se pueden preparar de compuestos de fórmula VI por reacción con un cloruro de sulfonilo, seguido de alquilación de la sulfonilamida resultante, y a continuación la retirada del resto sulfonilo.

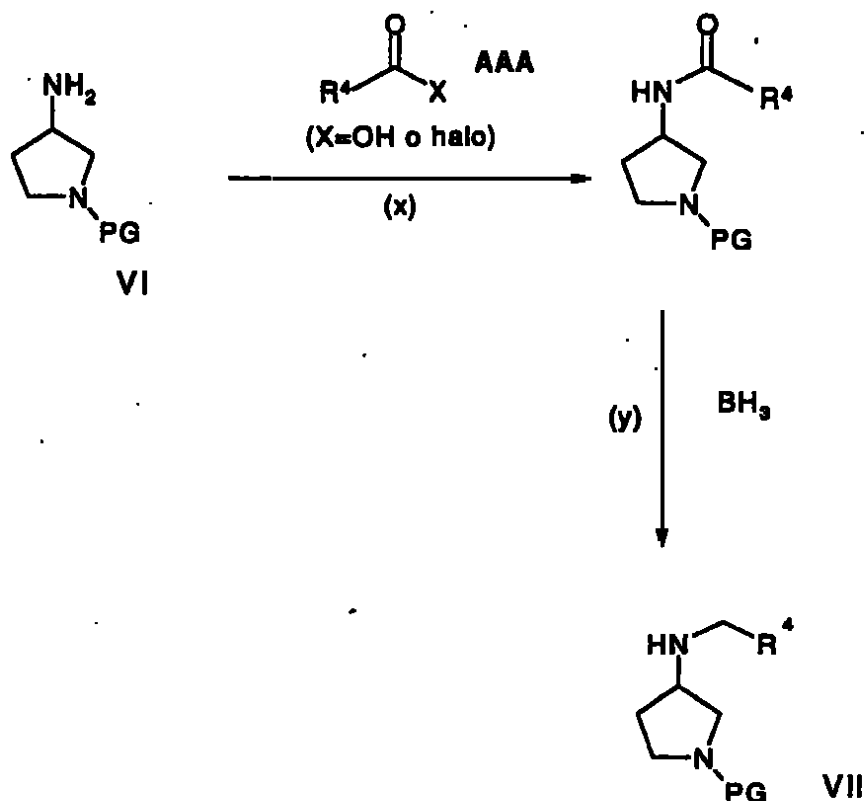
(aa) Preparación de la sulfonilamida. La reacción de cantidades equimolares de la amina primaria (VI) y un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de 2,4-

dinitrobenzenosulfonilo en un disolvente apropiado (tal como DCM, THF o tolueno) en presencia de una base orgánica (tal como piridina o 2,6-lutidina) o una base inorgánica (tal como una sal de carbonato) durante hasta 24 horas da la sulfonilamida (XAA).

- (bb) Alquilación de la sulfonilamida XAA. La sulfonilamida de fórmula XAA se alquila usando un agente de alquilación activado XBB, en el que X es un grupo saliente tal como halógeno (tal como yodo, bromo o cloro) o un éster de sulfonilo (tal como un mesilato) en presencia de una base orgánica o inorgánica, en un disolvente apropiado (tal como DMF o THF). Alternativamente, la alquilación de la sulfonilamida de fórmula XAA se puede conseguir usando un alcohol XBB (en el que X es OH), un fosfano (tal como trifenilfosfano) y un compuesto de azodicarboxilato (tal como DIAD) en un disolvente apropiado, tal como THF, durante hasta 24 horas a una temperatura entre -20°C y 45°C.

- (cc) Retirada del grupo sulfonilo. Un compuesto de fórmula XCC se trata con una base orgánica (tal como trietilamina) o una base inorgánica (tal como un carbonato o un hidróxido) en un disolvente apropiado (tal como DCM, THF o un alcohol inferior) y con un tiol (tal como ácido mercaptoacético) durante hasta 24 horas, opcionalmente a una temperatura elevada.

Esquema 1b



En el esquema anterior, R^4 es como se define anteriormente y PG es un grupo protector.

Acilación-Reducción

- 5 Según el Esquema 1b, se pueden preparar compuestos de Fórmula (VII) a partir de la amina primaria de Fórmula (VI) por reacción con un ácido carboxílico o cloruro de ácido AAA (opcionalmente preparado in situ) R^4COX (en la que X es OH o halo), seguido de reacción con un agente reductor, tal como borano.

(x) - Formación de amida

- 10 La formación de una unión peptídica entre el ácido o haluro de ácido y la amina primaria (VI) se puede emprender usando:

(i) el haluro de acilo y la amina (VI), con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente apropiado, o

- (ii) el ácido, opcionalmente con un agente de copulación convencional, y la amina (VI), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor ácido en un
15 disolvente apropiado.

Los ejemplos de tal reacción son como sigue:

- (iv) Se hace reaccionar un cloruro de ácido (opcionalmente generado in situ) con un exceso de la amina (VI), opcionalmente con un exceso de una amina terciaria tal como Et_3N , base de Hünig o NMM, en DCM, o dioxano, opcionalmente a temperatura
20 elevada durante 1 a 24 horas;

(v) Se hace reaccionar un ácido, WSCDI/DCCI/TBTU y HOBT/HOAT con un exceso de amina (VI) y un exceso de NMM, Et_3N , base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a ta. durante 4 a 48 horas; o

- (vi) Se hace reaccionar un ácido y anhídrido cíclico de éster 1-propilfosfónico/
25 PYBOP®/PyBrOP®/reactivo de Mukaiyama con un exceso de amina (VI) y un exceso de NMM, Et_3N , base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a ta. durante 4 a 24 horas.

Un ejemplo más específico de la formación de la amida implica el tratamiento del ácido con la amina en presencia de anhídrido cíclico de éster 1-propilfosfónico y en presencia de trietilamina en DCM a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 30 Cuando el haluro de ácido es un cloruro de ácido (es decir, $X=Cl$), este se puede generar in situ por metodología estándar y a continuación se puede hacer reaccionar con la amina (VI) y trietilamina en diclorometano a 70°C durante 90 minutos.

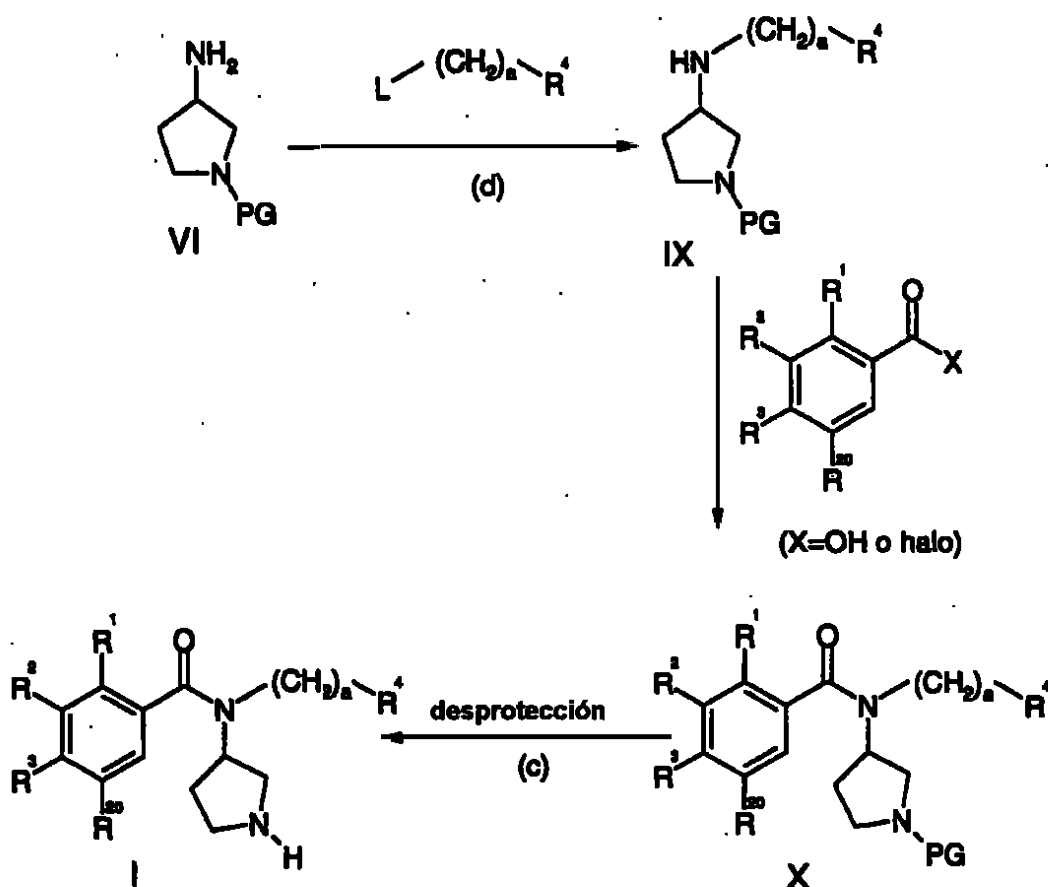
(y) - Reducción

La reacción (y) es una reducción de la amida, por ejemplo, por medio de un reactivo reductor hidruro en condiciones apropiadas.

Convenientemente, la reducción de la amida se lleva a cabo en presencia de borano en THF a reflujo durante 2 horas, seguido de la adición de metanol y cloruro de amonio acuoso a reflujo durante 4 horas.

Según el Esquema 2, los compuestos de Fórmula (IX) se pueden preparar de compuestos de Fórmula (VI) por reacción con $R^4-(CH_2)_a-L$, en la que a es como se define anteriormente y L es un grupo saliente, en condiciones apropiadas. El compuesto resultante de Fórmula (IX) se puede convertir a continuación en un compuesto de Fórmula (I) por formación de amida y desprotección de una manera análoga a la descrita anteriormente en relación al Esquema 1.

Esquema 2



En el anterior esquema, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} y a son como se define anteriormente, PG es un grupo protector apropiado y L es un grupo saliente, cuyo significado dependerá entre otros, de la naturaleza de la reacción y de las condiciones

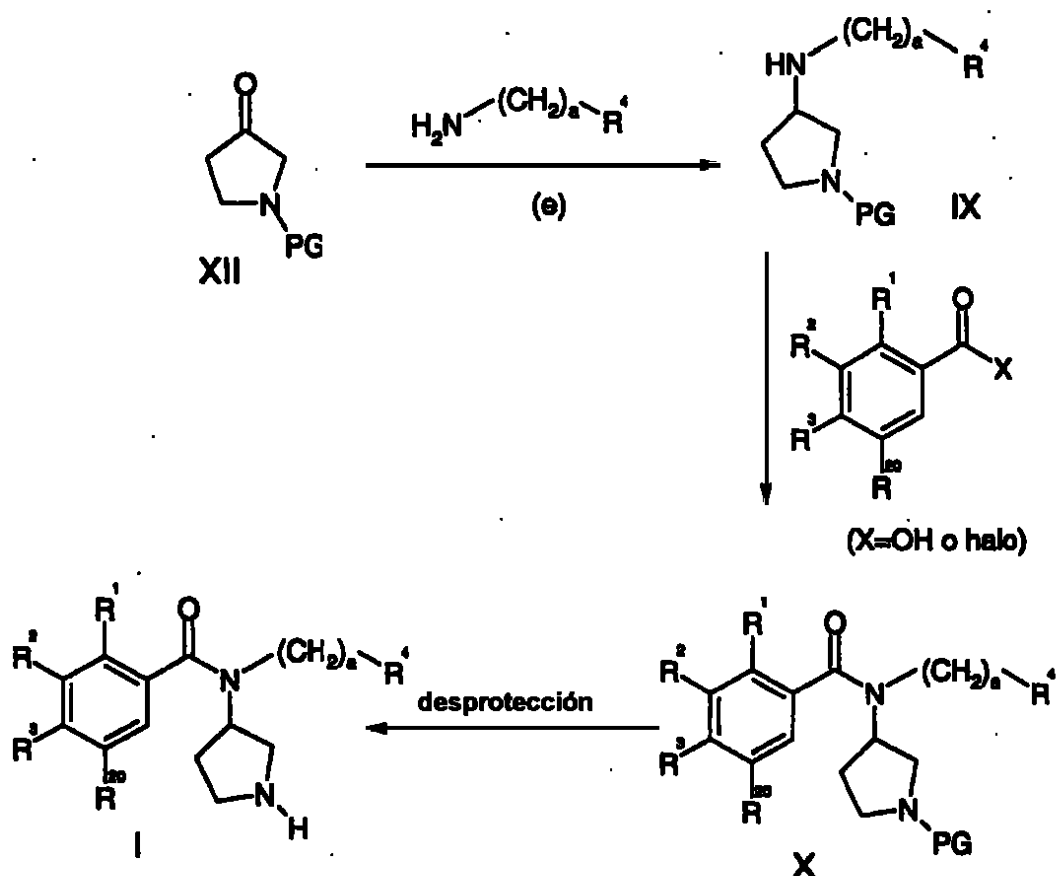
específicas de reacción empleadas. Los grupos salientes apropiados serán fácilmente evidentes para la persona experta y se describen en muchos textos estándar de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, Third Edition, Wiley (1985), página 587, incorporado aquí como referencia; incluyen

5 halógeno (por ejemplo, Br) y ésteres de sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato).

Según el Esquema 3, se pueden preparar compuestos de Fórmula (IX) a partir de una cetona de Fórmula (XII) por reacción con una amina primaria $R^4-(CH_2)_a-NH_2$ en condiciones apropiadas. El compuesto resultante de Fórmula (IX) se puede convertir a

10 continuación en un compuesto de Fórmula (I) por formación de amida y desprotección de una manera análoga a la descrita anteriormente en relación con el Esquema 1.

Esquema 3



15 En el esquema anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} y a son como se define anteriormente y PG es un grupo protector apropiado.

La reacción (e) de la amina primaria $R^4-(CH_2)_a-NH_2$ con la cetona (XII) puede ser convenientemente una reacción de aminación reductora en la que la

deshidratación de la amina y la cetona es seguida por la reducción de la imina resultante, por ejemplo, por medio de un reactivo de hidruro metálico o hidrogenación, en condiciones apropiadas.

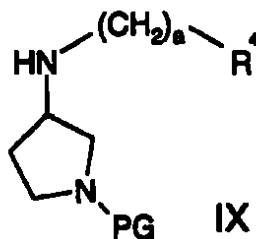
Convenientemente, la reacción de la amina y la cetona se lleva a cabo en presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) en THF a temperatura ambiente durante 18 horas, seguida de reducción por medio de un exceso de borohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente durante 5 horas.

La persona experta es capaz de seleccionar la ruta sintética más apropiada para el compuesto deseado según la Fórmula (I). Los esquemas anteriores se pueden modificar, por supuesto, según sea apropiado según el conocimiento general común de los expertos en la técnica.

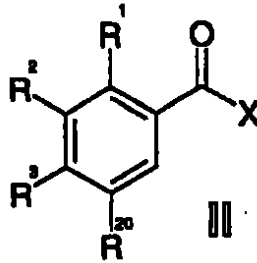
Se apreciará por los expertos en la técnica que uno o más grupos funcionales sensibles puede que necesiten ser protegidos y desprotegidos durante la síntesis de un compuesto de Fórmula (I). Esto se puede conseguir por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, por TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1999, incorporado aquí como referencia, que también describe métodos para la retirada de tales grupos.

Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos derivados protegidos de los compuestos de la invención, que se pueden preparar previamente a una etapa de desprotección final, puede que no posean actividad farmacológica como tales, pero, en ciertos casos, se pueden administrar oral o parenteralmente y metabolizar a continuación en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados por lo tanto se pueden describir como profármacos. Adicionalmente, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

De este modo, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

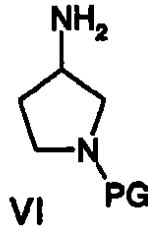


en la que R^4 y a son como se define anteriormente y PG es un grupo protector, con un ácido o haluro de acilo de Fórmula (II):



- 5 en la que X es OH o halo,
y desproteger.

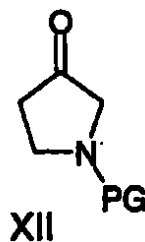
Cuando a es 1, el compuesto de Fórmula (IX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) con un aldehído $R^4\text{CHO}$.



10

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (IX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto $R^4-(\text{CH}_2)_a\text{-L}$, en la que L es un grupo saliente, opcionalmente seleccionado de haluro, metanosulfonato y trifluorometanosulfonato.

- 15 Además, el compuesto de Fórmula (IX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XII) con un compuesto $R^4-(\text{CH}_2)_a\text{-NH}_2$.



Ciertos intermedios descritos anteriormente son nuevos compuestos y se debe entender que todos los nuevos intermedios se incluyen aquí para aspectos adicionales de la presente invención.

5 Los compuestos racémicos se pueden separar usando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral, o resolver para dar enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales se pueden resolver y usar para preparar compuestos quirales de la invención.

10 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona uno o más metabolitos de los compuestos de la invención cuando se forman in vivo.

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más potentes, tienen una duración de su acción más prolongada, tienen un intervalo de actividad más amplio, son más estables, tienen menores efectos secundarios, son más selectivos, tienen mejores propiedades de compresión, o tienen otras propiedades
15 mas útiles que los compuestos de la técnica anterior.

Los compuestos de la invención son útiles porque tienen actividad farmacológica en mamíferos, incluyendo seres humanos. De este modo, son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, más particularmente trastornos en los que
20 está implicada la inhibición de la recaptación de serotonina o noradrenalina, especialmente aquellos en los que está implicada la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como la incontinencia genuina de estrés (GSI),
25 incontinencia urinaria de estrés (USI) o incontinencia urinaria en los mayores; vejiga hiperactiva (OAB), que incluyen inestabilidad idiopática del detrusor, hiperactividad secundaria del detrusor para las enfermedades neurológicas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de la espina dorsal y apoplejía) e hiperactividad secundaria del detrusor por obstrucción del flujo de la vejiga (por
30 ejemplo, hiperplasia prostática benigna (BPH), estrechez o estenosis uretral); enuresis nocturna; incontinencia urinaria debida a una combinación de los estados anteriores (por ejemplo, incontinencia genuina de estrés asociada a vejiga hiperactiva); y síntomas del tracto urinario inferior, tales como frecuencia y urgencia. El término OAB se pretende que incluya tanto OAB húmedo como OAB seco.

H0
110

A la vista de su actividad farmacológica anteriormente mencionada, los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la depresión, tal como la depresión mayor, depresión recurrente, depresión de episodio único, depresión sintomática subsindrómica, depresión en pacientes de cáncer, depresión en
5 pacientes de Parkinson, depresión postinfarto de miocardio, depresión pediátrica, depresión inducida por el abuso de niños, depresión en mujeres no fértiles, depresión postparto, disforia premenstrual y síndrome del viejo gruñón.

A la vista de su actividad farmacológica anteriormente mencionada, los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de trastornos
10 cognitivos tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (que incluye demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y demencia vascular (que incluye demencia de infarto múltiple), así como la demencia asociada a lesiones que residen en el espacio intracraneal, trauma, infecciones y estados relacionados
15 (incluyendo infección por HIV), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia vitamínica; daño cognitivo ligero asociado al envejecimiento, particularmente el deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), trastorno amnésico y declive cognitivo relacionado con la edad (ARCD); trastornos psicóticos, tales como la esquizofrenia y la manía; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de ansiedad generalizado, fobias
20 (por ejemplo, agorafobia, fobia social y fobias simples), trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ansiedad mixta y depresión; trastornos de la personalidad tales como el trastorno de personalidad evasiva y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); disfunción sexual, tal como eyaculación prematura, disfunción eréctil del varón (MED) y disfunción sexual
25 femenina (FSD) (por ejemplo, trastorno del deseo sexual femenino (FSAD)); síndrome premenstrual; trastorno afectivo estacional (SAD); trastornos de la alimentación, tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; obesidad; supresión del apetito; dependencia químicas que son el resultado de la adición a fármacos o drogas, tales como las adiciones a nicotina, alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital y
30 benzodiazepinas; síndromes de abstinencia, tales como aquellos que pueden surgir de las dependencias químicas anteriormente mencionadas; dolor cefálico, tal como migraña, dolor de cabeza en racimo, hemicrania paroxísmica crónica, dolor de cabeza asociado a trastornos vasculares, dolor de cabeza asociado a dependencias químicas o a síndromes de abstinencia que son el resultado de dependencias químicas, y dolor
35 de cabeza de tensión; dolor; enfermedades de Parkinson, tal como demencia en la

enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo neuroléptico inducido y disquinesia tardiva); trastornos endocrinos, tales como hiperprolactinemia; vasoespasmo, tal como en la vasculatura cerebral; ataxia cerebelar; síndrome de Tourette; tricotilomanía; cleptomanía; labilidad emocional; llanto patológico; trastorno del sueño (catalepsia); y

5 choque.

De los estados anteriores, el ADHD es de particular interés. El diagnóstico del ADHD está basado en la evaluación clínica (M. Dulcan et al., J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, Oct. 1997, 36 (10 Suppl), 85S-121S; National Institutes of Health, 1988). "La característica esencial del ADHD es un perfil persistente de

10 inatención y/o hiperactividad-impulsividad que es más frecuente y severo de lo que se observa típicamente en individuos de un nivel comparativo de desarrollo" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994). Para ser diagnosticados de ADHD, los

15 pacientes deben demostrar síntomas de ADHD que provoquen discapacidad antes de la edad de siete años, y los síntomas deben haber persistido durante más de seis meses por lo menos en dos entornos (por ejemplo, la escuela [o el trabajo] y en casa. (Véase DSM-IV).

A la vista de su actividad farmacológica anteriormente mencionada, los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de varios otros

20 estados o trastornos, que incluyen hipotensión; trastornos del tracto gastrointestinal (que implican cambios de motilidad y secreción) tales como síndrome de intestino irritable (IBS), íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis), gastroparesis (por ejemplo, gastroparesis diabética), úlcera péptica, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD, o su sinónimo GERD), flatulencia y otros trastornos

25 funcionales del intestino, tales como dispepsia (por ejemplo, dispepsia no ulcerante (NUD) y dolor de pecho no cardíaco (NCCP); y síndrome de fibromialgia.

Los compuestos de la invención, siendo inhibidores de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina, son potencialmente útiles en el tratamiento de varios trastornos, que incluyen el dolor.

El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para avisar

30 del peligro de estímulos potencialmente lesivos del medio externo. El sistema funciona por medio de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y es activado por estímulos nocivos vía mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales son conocidas

35 como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con lentas

velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo en virtud de su proyección topológicamente organizada hacia la espina dorsal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las que hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinadas) y fibras C (no mielinadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, directamente, o vía núcleos de distribución del tallo cerebral, hacia el tálamo ventrobasal y a continuación hacia el córtex, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor se puede clasificar generalmente en agudo o crónico. El dolor agudo comienza de repente y dura poco (usualmente docé semanas o menos). Está asociado usualmente a una causa específica tal como una lesión específica y es a menudo agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede ocurrir después de heridas que son el resultado de cirugía, trabajo dental, un esguince o una torcedura. El dolor agudo generalmente no es el resultado de ninguna respuesta psicológica persistente. En contraste, el dolor crónico es un dolor de larga duración, que persiste típicamente durante más de tres meses y que conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cáncer, dolor de artritis y dolor postquirúrgico crónico.

Cuando ocurre una lesión sustancial del tejido corporal, vía enfermedad o trauma, se alteran las características de activación del nociceptor y hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la herida y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación elevada de dolor. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles para promover comportamientos protectores que pueden permitir mejor que tengan lugar los procedimientos reparadores. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez que se ha curado la herida. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad sobrepasa con mucho el proceso de curación y a menudo es debida a lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce a menudo a anormalidades en las fibras nerviosas sensoriales asociadas a mala adaptación y actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando figuran entre los síntomas del paciente el malestar y la sensibilidad anormal. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar varios síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor

espontáneo que puede ser sordo, abrasador o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen distintas formas de dolor agudo y crónico pueden tener
5 síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir diferentes estrategias. El dolor se puede también dividir, por lo tanto, en varios subtipos diferentes según la diferente patofisiología, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo está inducido por la lesión tisular y por estímulos intensos
10 con el potencial de causar lesión. Los aferentes del dolor se activan por transducción de los estímulos por los nociceptores en el lugar de la lesión y activan las neuronas en la espina dorsal al nivel de su terminación. Esta se transmite a continuación hacia arriba por los tractos espinales hasta el cerebro donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras
15 nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinadas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten un dolor sordo o penoso. El dolor nociceptivo agudo, de moderado a severo, es una característica prominente del dolor del trauma del sistema nervioso central, esguinces/torceduras,
20 quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser un dolor crónico tal como un dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado a terapia del cáncer (por
25 ejemplo, síndrome postquimioterapia, síndrome de dolor postquirúrgico crónico o síndrome postradiación. El dolor de cáncer puede ocurrir también como respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las
30 facetas articulares lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraspinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda se puede solucionar naturalmente pero en algunos pacientes, cuando dura alrededor de 12 semanas, se convierte en un estado crónico que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. La lesión nerviosa puede ser
35 causada por trauma y enfermedad y de este modo la expresión "dolor neuropático"

abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen, pero no están limitadas a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía de HIV, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor postapoplejía central y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la espina dorsal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático es patológico y no tiene un papel protector. A menudo está presente bastante después de que se ha disipado la causa original, durando comúnmente durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que son a menudo heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6 S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen el dolor espontáneo, que puede ser continuo, y el dolor paroxístico o anormalmente evocado, tal como la hiperalgesia (sensibilidad incrementada a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El procedimiento inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a la lesión del tejido o la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor (Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es uno de los estados inflamatorios crónicos más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes los factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayor parte de los cuales están por encima de los 60 años de edad, y esto se espera que se incremente a 40 millones a medida que se incrementa la edad de la población, convirtiendo esto en un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder, 2002, Ann. Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayor parte de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función física y psicológica y se sabe que es la causa principal de incapacidad posteriormente en la vida. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que provoca artritis de

las articulaciones sacroilíacas y de la espina dorsal. Varía de episodios intermitentes a dolor de espalda que ocurren a lo largo de la vida hasta una enfermedad crónica severa que ataca a la espina dorsal, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

- 5 Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). El dolor visceral es un dolor asociado a las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen, los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los
- 10 trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados que provocan dolor incluyen el trastorno intestinal funcional (FBD) y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados de enfermedad que actualmente solo están moderadamente controlados, que incluyen, con respecto al FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable (IBS) y
- 15 síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y, con respecto al IBD, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerante, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

- Se debe advertir que algunos tipos de dolor tienen etiologías múltiples y de este modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor de cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, que incluyen pero no están limitados a mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas
- 25 (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenolisis, polimiositis, piomiositis;
- dolor de corazón y vascular, que incluye el dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, isquemia musculoesquelética;
- 30 • dolor de cabeza, tal como migraña (que incluye migraña con aura, migraña sin aura), dolor de cabeza en racimo, dolor de cabeza del tipo de tensión, dolor de cabeza mixto y dolor de cabeza asociado a trastornos vasculares;

y

dolor orofacial, que incluye dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente, dolor miofascial temporomandibular.

Los trastornos de particular interés incluyen incontinencia urinaria, tal como incontinencia mixta, GSI y USI; dolor; depresión; trastornos de ansiedad, tales como el
5 trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de estrés postraumático; trastornos de la personalidad, tales como ADHD; disfunción sexual; y dependencias químicas y síndromes de abstinencia que son el resultado de las dependencias químicas.

De este modo, según aspectos adicionales, la invención proporciona:

- i) un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria;
- 10 ii) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, tal como incontinencia urinaria;
- (iii) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función
15 del transportador de monoamina;
- (iv) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la serotonina o noradrenalina;
- (v) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de
20 serotonina o noradrenalina;
- (vi) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina y noradrenalina;
- (vii) el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de
25 serotonina y noradrenalina;
- (viii) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como GSI o USI;
- ix) el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como GSI o USI;
- 30 x) un método para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que necesite tal tratamiento;
- xi) un método para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la
35 regulación de la serotonina o noradrenalina que comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que necesite tal tratamiento;

xii) un método para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la serotonina y noradrenalina que comprende administrar una cantidad

5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que necesite tal tratamiento; y

xiii) un método para el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como GSI o USI, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que necesite tal tratamiento.

10 Se debe apreciar que todas las presentes referencias al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, a menos que se afirme explícitamente de otro modo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como parte de una terapia de combinación. Si se administra una combinación de agentes
15 terapéuticos, entonces los ingredientes activos se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Los ejemplos de agentes apropiados para la terapia accesoria incluyen:

un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levallorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína,
20 dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido
25 mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, oisalazina, oxaprozina, ferilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;

un sedante de barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital,
30 secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

un antagonista de H₁ que tiene una acción sedante, por ejemplo,
35 difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

- . un sedante tal como glutetimida, meprobromato, metacualona o dicloralfenazona;
- . un relajante musculoesquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 5 . un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), cetamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidínacarboxílico, budipina, eN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, que
- 10 incluye un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidin]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolina};
- . un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetomidina, modafinilo, fentolamina, terazosina, prazosina o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-
- 15 piridil)quinazolina;
- . un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- . un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 20 . un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), agrepitant, lanepitant, dapitant o
- 25 3[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- . un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- . un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- 30 . un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- . un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenacina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, raclopride, zotepide, bifeprunox, asenapina, lurasidona,

- imisulpride, balaperidone, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- . un agonista de receptor vanilloide (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina);
- 5 . un beta-adrenérgico, tal como propanolol;
- . un anestésico local tal como mexiletina;
 - . un corticoesteroide tal como dexametoxano;
 - . un agonista o agonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptan, sumatriptan o naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- 10 . un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- . un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 15 . Tramadol®;
- . un inhibidor de PDE_V, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 20 . un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil-acético,
- 25 . un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil-acético,
- 30 . un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil-acético,
- 35 . un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil-acético,

- nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3S,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3S,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico
- . un cannabinoide;
 - . un antagonista del receptor del subtipo 1 de glutamato metabotrópico;
- 5 . un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de la sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (el metabolito de fluoxetina desmetilo), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, isoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxatina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 10 . un inhibidor de recaptación de noradrenalina (norpinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, el metabolito de bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (vivalan®, especialmente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina selectivo tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 15 . un inhibidor de recaptación dual de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran y imipramina;
- . un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(iminoetil)amino]etil-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio-4-clorobenzonitrilo; (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-trifluorometil]fenil]tio]-5-tiazolebutanol,

20 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;

 - . un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezil;

30 . un antagonista del subtipo 4 de prostaglandina E₂ (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico;

- . un antagonista de leucotrieno B₄; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- . un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil)-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- . un bloqueante del canal de sodio, tal como lidocaína;
- . un antagonista de 5-HT₃, tal como ondasetrón, granisetrón, tropisetrón, azasetrón, dolasetrón o alosetrón;
- 10 . un agonista de estrógeno o modulador selectivo del receptor de estrógeno (por ejemplo, terapias de HRT o lasofoxifeno);
- . un agonista de receptor alfa-adrenérgico, tal como fenilpropanolamina o R-450;
- . un agonista de receptor de dopamina (por ejemplo, apomorfina, enseñanzas del uso del cual como producto farmacéutico se pueden encontrar en el documento
- 15 US-A-5945117), incluyendo un agonista del receptor de dopamina D₂ (por ejemplo, premiprial, compuesto número PNU95666 de Pharmacia Upjohn; o ropinirol);
- . un agonista de PGE₁ (por ejemplo, alprostadi);
- y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agente terapéutico adicional.

Para uso humano, los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero en terapia humana se administrarán generalmente mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente apropiado seleccionado con respecto a la ruta

25 deseada de administración y la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los compuestos de la invención, se pueden administrar oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas de gel blando), óvulos, elixires, disoluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de desprendimiento

30 inmediato, retrasado, modificado, sostenido, dual o controlado, o de suministro pulsante. Los compuestos de la invención se pueden administrar también vía inyección intracavernosa. Los compuestos de la invención se pueden administrar también vía formas de dosificación de dispersión rápida o de disolución rápida.

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de

35

calcio, glicina, y almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), desintegrantes tales como almidonglicolato de sodio, croscaramelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglomerantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC),
5 sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en este aspecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, lactosa o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para
10 las suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden combinar con varios agentes endulzantes o aromatizantes, materia colorante o colorantes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones.

15 Las formas de dosificación de desprendimiento modificado y de desprendimiento pulsante pueden contener excipientes tales como los detallados para las formas de desprendimiento inmediato junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores de la velocidad de desprendimiento, estando estos revestidos sobre y/o incluidos en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de la velocidad de
20 desprendimiento incluyen, pero no están limitados exclusivamente a, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, poli(óxido de etileno), goma de Xantano, Carbomer, copolímero de metacrilato de amonio, aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba, cera de parafina, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,
25 copolímero de ácido metacrílico y sus mezclas. Las formas de dosificación de desprendimiento modificado y de desprendimiento pulsante pueden contener uno o una combinación de excipientes de modificación de la velocidad de desprendimiento. Los excipientes de modificación de la velocidad de desprendimiento pueden estar presentes tanto en la forma de dosificación, es decir, dentro de la matriz como sobre la
30 forma de dosificación, es decir, en la superficie o revestimiento.

Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDFs) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartamo, acesulfamo de potasio, ácido cítrico, croscaramelosa de sodio, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, manitol,
35 metacrilato de metilo, aromatizante de menta, polietilenglicol, sílice pirógena, dióxido

de silicio, almidonglicolato de sodio, estearilfumarato de sodio, sorbitol, xilitol. Los términos dispersión o disolución tal como se usan aquí para describir las FDDFs dependen de la solubilidad de la sustancia fármaco usada, es decir, cuando la sustancia fármaco es insoluble se puede prepara una forma de dosificación de dispersión rápida y cuando la sustancia fármaco es soluble se puede preparar una forma de dosificación de disolución rápida.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternón, intracranealmente, intramuscularmente o subcutáneamente, o se pueden administrar por técnicas de infusión. Para tal administración parenteral se usan mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la disolución isotónica con la sangre. Las disoluciones acuosas deben estar apropiadamente tamponadas (preferentemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales apropiadas en condiciones estériles se consigue fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de la dosis diaria de los compuestos de la invención o sus sales o solvatos será usualmente de 10 a 500 mg (dosis únicas o divididas).

De este modo, por ejemplo, los comprimidos o cápsulas de los compuestos de la invención o sus sales o solvatos pueden contener de 5 mg a 250 mg de compuesto activo para administración individualmente o dos o más a la vez, según sea apropiado. El médico en cualquier caso determinará la dosis real que será la más apropiada para cualquier paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente en particular. Las dosis anteriores son ejemplares del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que merecen consideración intervalos de dosificación más altos o más bajos y tales están dentro del alcance de la invención. La persona experta también apreciará que, en el tratamiento de ciertos estados (incluyendo PE), los compuestos de la invención se pueden tomar como dosis única o "según se requiera" (es decir, según se necesite o desee).

Ejemplo de formulación de comprimidos

En general una formulación de comprimidos podría contener típicamente entre alrededor de 0,01 mg y 500 mg de un compuesto según la presente invención (o una

124

de sus sales) mientras que los pesos del relleno del comprimido pueden variar de 50 mg a 1000 mg. Un ejemplo de formulación para un comprimido de 10 mg se ilustra:

	<u>Ingrediente</u>	<u>% peso/peso</u>
	Base libre o sal del compuesto	10,000*
5	Lactosa	64,125
	Almidón	21,375
	Croscarmelosa de sodio	3,000
	Estearato de magnesio	1,500

10 * Esta cantidad se ajusta típicamente según la actividad del fármaco y está basada en el peso de la base libre.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también intranasalmente o por inhalación y se suministran convenientemente en la forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol en un
15 recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol
20 presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las
25 cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco se disponen preferentemente de modo que cada dosis medida o "nube" contenga de 1 a 50 mg de un compuesto de la
30 invención para su suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 1 a 50 mg que se pueden administrar en una sola dosis o, más usualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden formular también para su suministro vía un atomizador. Las formulaciones para dispositivos atomizadores pueden contener
35 los siguientes ingredientes como solubilizantes, emulsionantes o agentes de

suspensión: agua, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso molecular, cloruro de sodio, fluorocarbonos, éteres de polietilenglicol, trioleato de sorbitán, ácido oléico.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en la forma de un gel, hidrogel, loción, disolución, crema, pomada o polvo de espolvorear. Los compuestos de la invención se pueden administrar también dérmicamente o transdérmicamente, por ejemplo, por el uso de un parche para la piel. Se pueden administrar también por las rutas ocular, pulmonar o rectal.

Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular en forma de suspensiones micronizadas de disolución salina estéril, isotónica, de pH ajustado, o, preferentemente, en forma de disoluciones de disolución salina estéril, isotónica, de pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Alternativamente, se pueden formular en una pomada tal como petrolato.

Para la aplicación tópica a la piel, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de una pomada apropiada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, se pueden formular en forma de una loción o crema apropiada, suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ésteres de cetilo, cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no-inclusión con moléculas de fármaco. La formación de complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o propiedades de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, por ejemplo, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas son las más comúnmente usadas y se describen ejemplos apropiados en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos los niveles de dosificación diaria de los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, serán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis únicas o divididas) y preferentemente estarán en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg. De este modo, los comprimidos contendrán de 1 mg a 0,4 g de compuesto para la administración individualmente o dos o más a la vez, según sea apropiado. El médico determinará en cualquier caso la dosis real que será la más apropiada para cualquier paciente en particular y variará con la edad, peso y respuesta del paciente en particular. Los dosis anteriores son, por supuesto, solo ejemplares del caso medio y puede haber casos en los que merecen consideración dosis más altas o más bajas, y tales están dentro del alcance de la invención. Se prefiere la administración oral.

Para uso veterinario, un compuesto de la invención se administra en forma de una formulación apropiadamente aceptable según la práctica veterinaria normal y el cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la ruta de administración que será la más apropiada para un animal en particular.

De este modo, según un aspecto adicional, la invención proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las combinaciones a las que nos referimos anteriormente se pueden presentar también convenientemente en la forma de una formulación farmacéutica y de este modo de formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con un segundo compuesto terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes en los que se pueden usar las siguientes abreviaturas y definiciones:

APCI	ionización química a presión atmosférica
Arbacel®	agente de filtro
br	ancho
BOC	terc-butoxicarbonilo

	CDI	carbonyldiimidazol
	δ	desplazamiento químico
	d	doblete
	Δ	calor
5	DCCI	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ES ⁺	ionización por electrospray con barrido positivo
10	ES ⁻	ionización por electrospray con barrido negativo
	h	horas
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
15	m/z	pico de espectro de masas
	min	minutos
	MS	espectro de masas
	NMM	N-metilmorfolina
	NMR	resonancia magnética nuclear
20	q	cuadruplete
	s	singlete
	t	triplete
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Tf	trifluorometanosulfonilo
25	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	TS ⁺	ionización por termospray con barrido positivo
	WSCDI	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
30	Las Preparaciones y Ejemplos a continuación ilustran la invención pero no limitan la invención de ningún modo. Todas las temperaturas están en °C. Se llevó a cabo cromatografía flash en columna usando gel de sílice Merck 60 (9385). Se llevó a cabo cromatografía de extracción de fase sólida (SPE) usando cartuchos Varian Mega Bond Elut (Si) (Anachem) a 15 mmHg de vacío. Se llevó a cabo cromatografía en capa	
35	fina (TLC) en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). Los puntos de fusión se	

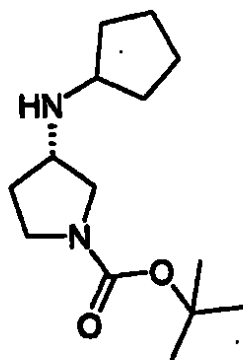
determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y son sin corregir. Se llevó a cabo RMN usando un espectrómetro de rmn Varian-Unity Inova de 400MHz o un espectrómetro de rmn Varian Mercury de 400 MHz. La espectrometría de masas se llevó a cabo usando un espectrómetro de masas de electroespray con cuadrupolo Finnigan Navigator o un espectrómetro de masas Finnigan aQa APCI.

Convenientemente, los compuestos de la invención se aíslan después de la preparación en la forma de una base libre, pero se pueden preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención usando medios convencionales. Los solvatos (por ejemplo, hidratos) de un compuesto de la invención se pueden formar durante el procedimiento de preparación de una de las etapas del procedimiento anteriormente mencionado.

Cuando los compuestos se prepararon de la manera descrita para un Ejemplo, anterior, la persona experta apreciará que se pueden modificar los tiempos de reacción, número de equivalentes de los reactivos y las temperaturas de reacción para cada reacción específica, y que puede ser necesario o deseable, sin embargo, emplear diferentes condiciones de preparación o purificación.

Preparación 1

(3S)-3-(ciclopentilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió ciclopentanona (12,7 ml, 143 mmol) a (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (26,6 g, 143 mmol) en una mezcla de metanol:tolueno 3:1 (600 ml: 200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en nitrógeno. La mezcla se evaporó a continuación hasta 50 ml, se zeotropó tres veces con metanol:tolueno 3:1 (600 ml:200 ml) y se concentró a vacío. La mezcla de reacción se recogió en metanol (250 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió porción a porción borohidruro de sodio (7,5 g, 200,2 mmol). Después de completar la reacción, se añadió agua (50 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con más agua

(150 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (36,1 g, 99,4%).

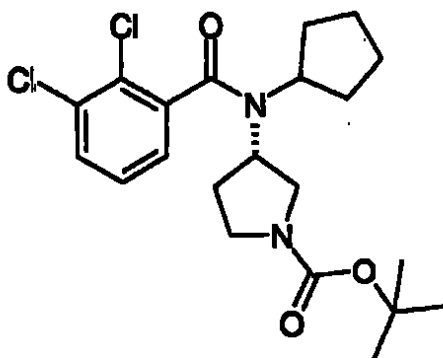
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,18 (s ancho, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,58 (m, 1H)

MS APCI⁺ m/z 255 [MH]⁺

Preparación 2

(3S)-3-[ciclopentil(2,3-diclorobenzoyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

10



Se añadió trietilamina (24 ml, 170 mmol) a una disolución de la amina de la preparación 1 (36,1 g, 142 mmol) en diclorometano (350 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo (29,8 g, 142 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 6 horas. Se añadió agua (200 ml) y se recogió la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso 2M y disolución de ácido cítrico al 10%, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano (de 1:6 a 4:1 a 2:1 a 1:1 en volumen) para dar el producto del título, 50 g, (82,4%).

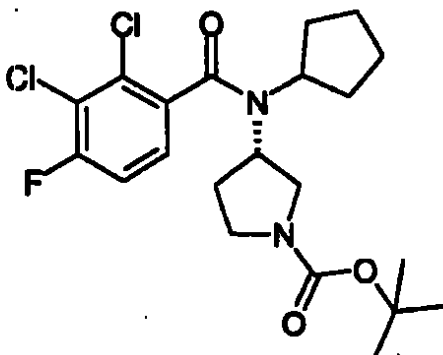
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, rotámetros) δ: 1,43-1,47 (d, 9H), 1,56-1,66 (m, 5H), 1,79 (m, 0,5H), 1,98 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,92 (m, 0,5H), 3,15 (m, 0,5H), 3,40 (m, 1H), 3,58 (m, 1,5H), 3,74 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,46 (d, 1H).

MS APCI⁺ m/z 427 [MH]⁺ y m/z 327 [MH-Boc]⁺

25

Preparación 3

(3S)-3-[ciclopentil(2,3-dicloro-4-fluorobenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

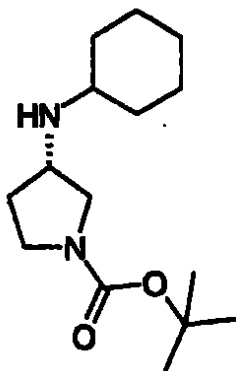


5

Se añadió cloruro de oxalilo (2,13 ml, 24,4 mmol) a una suspensión de ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico (4,25 g, 20,33 mmol) (véase del documento EP0600317, ejemplo 15) en diclorometano seco (41 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadió N,N-dimetilformamida (80 µl, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se retiró el disolvente por evaporación a presión reducida para producir un sólido amarillo, que se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de trietilamina (4,72 ml, 33,9 mmol) y la amina de la preparación 1 (4,31 g, 16,95 mmol) en diclorometano (36 ml) en nitrógeno. Después de agitar a 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (100 ml) y carbonato de potasio acuoso 1M (90 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se retiró el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano que cambia a acetato de etilo:pentano (20:80 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (6,6 g, 73%).

20

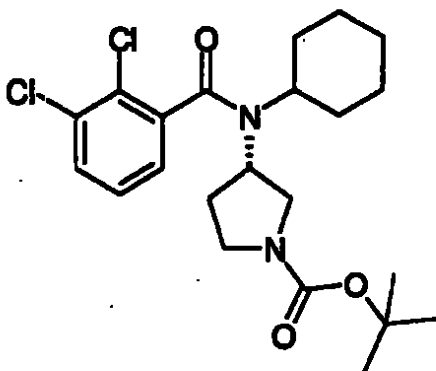
¹H RMN (MeOD, 400 MHz, rotámeros) δ: 1,43-1,47 (d, 9H), 1,62 (m, 1,5H), 1,72 (m, 3H), 1,88 (m, 1,5H), 1,97 (m, 0,5H), 2,13 (m, 1,5H), 2,32 (m, 0,5H), 2,74 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1,5H), 3,76 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 7,33 (m, 2H).

Preparación 4(3S)-3-(ciclohexilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó (3S)-3-(ciclohexilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 1 usando (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y ciclohexanona para dar el producto deseado, 5,9 g (82%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,09 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 1H).

MS APCI⁺ m/z 269 [MH]⁺

Preparación 5(3S)-3-[ciclohexil(2,3-dicloro-benzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15

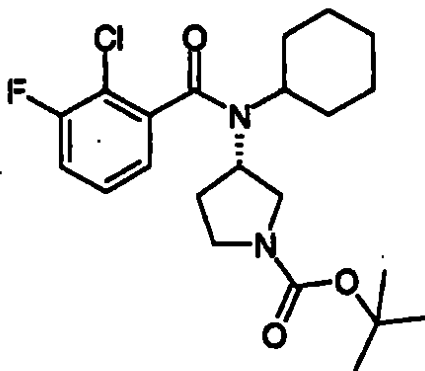
Se preparó (3S)-3-[ciclohexil(2,3-diclorobenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 usando la amina de la preparación 4 y cloruro de 2,3-diclorobenzoilo para dar el producto deseado, 5,14 g (83%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, rotámetros) δ : 1,00-1,09 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,43-1,47 (d, 9H), 1,58 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,47 (d, 1H).

5 LCMS ELSD/APCI $^+$ m/z 441 $[\text{MH}]^+$

Preparación 6

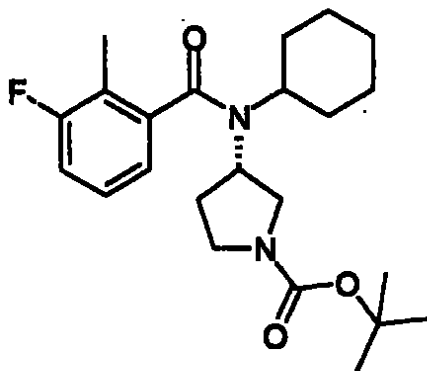
(3S)-3-[ciclohexil(2-cloro-3-fluorobenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se preparó (3S)-3-[ciclohexil(2-cloro-3-fluorobenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 3 usando la amina de la preparación 4 y ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico para dar el producto deseado, 158 mg (29%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, rotámetros) δ : 0,98-1,06 (m, 2,5H), 1,29 (m, 1,5H), 1,47 (d, 9H), 1,57 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,66 (m, 0,5H), 2,89 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,69 (m, 0,5H), 3,91 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,28 (m, 1H).

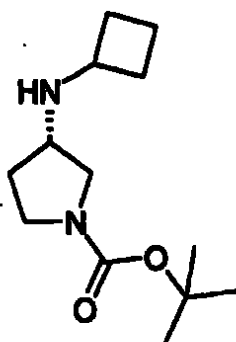
15 MS APCI $^+$ m/z 425 $[\text{MH}]^+$ y m/z 325 $[\text{MH-Boc}]^+$

Preparación 7(3S)-3-[ciclohexil(3-fluoro-2-metilbenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó (3S)-3-[ciclohexil(3-fluoro-2-metilbenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 3 usando la amina de la preparación 4 y ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico para dar el producto deseado, 63 mg (12%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, rotámetros) δ: 1,02 (m, 2,5H), 1,30 (m, 2,5H), 1,47 (d, 9H),
 10 1,57 (m, 1H), 1,62 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,71 (m, 0,5H),
 2,91 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,49 (m, 0,5H), 3,68 (m, 0,5H), 3,85-3,93 (m,
 1,5H), 6,87 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,17 (q, 1H).

MS APCI⁺ m/z 405 [MH]⁺ y m/z 305 [MH-Boc]⁺

Preparación 815 (3S)-3-(ciclobutilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (3S)-3-(ciclobutilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un
 método similar al descrito en la preparación 1 usando (3S)-3-aminopirrolidina-1-
 20 carboxilato de terc-butilo y ciclobutanona (15 equivalentes: 10 eq. añadidos primero, 5

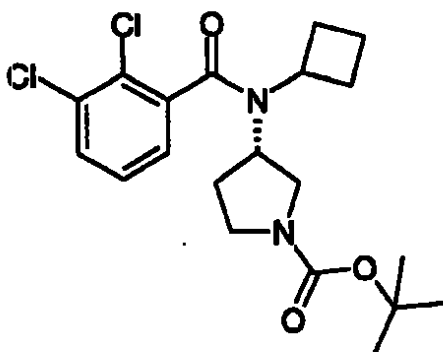
eq. añadidos antes de la segunda retirada azeotrópica de agua) excepto que el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título, 542 mg (28%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 1,70 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,47 (m, 2H).

MS APCI⁺ m/z 241 [MH]⁺

Preparación 9

(3S)-3-[ciclobutil(2,3-dicloro-benzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



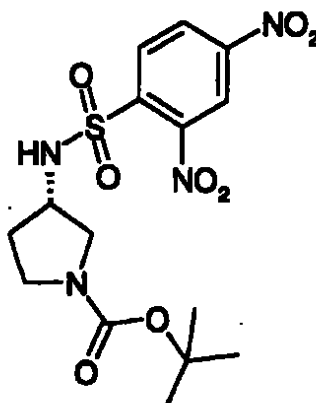
10

Se preparó (3S)-3-[ciclobutil(2,3-diclorobenzoyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 usando la amina de la preparación 8 y cloruro de 2,3-diclorobenzoylo para dar el producto deseado, 370 mg (79%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,43 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,62 (d, 1H).

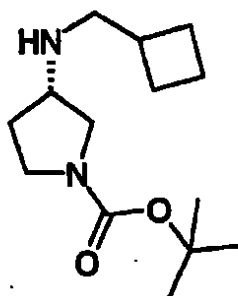
MS APCI⁺ m/z 313 [MH-Boc]⁺

15

Preparación 10(3S)-3-[(2,4-dinitrofenil)sulfonilamino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se añadió (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 27 mmol) a una disolución de 2,6-lutidina (6,2 ml, 54 mmol) en diclorometano (150 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente una disolución de cloruro de 2,4-dinitrobenzenosulfonilo (7,15 g, 27 mmol) en diclorometano (100 ml) durante 15 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación a
- 10 temperatura ambiente durante 48 horas en nitrógeno. Se añadió agua (100 ml) seguido de cloruro de hidrógeno acuoso 2N hasta que la capa acuosa llegó a pH 2. Las capas se separaron a continuación y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para
- 15 proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (10 g, 89%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ: 1,42 (s, 9H), 1,88 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 5,58 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,68 (s, 1H).

Preparación 11(3S)-3-(ciclobutilmetilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió ciclobutano- metanol (0,2 ml, 2,11 mmol) seguido de trifenilfosfina (465 mg, 2,3 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 10 (0,8 g, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución de azodicarbóxilato de diisopropilo (0,45 ml, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 3°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 0°C durante 0,5 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó tetrahidrofurano y el residuo se recogió en diclorometano (20 ml). Se añadió trietilamina (0,53 ml, 3,84 mmol) y ácido mercaptoacético (0,16 ml, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó a continuación con cloruro de hidrógeno acuoso 2N. La capa acuosa se basificó hasta pH 11 con hidróxido de sodio 2M y se retroextrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron a continuación a vacío para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 31%).

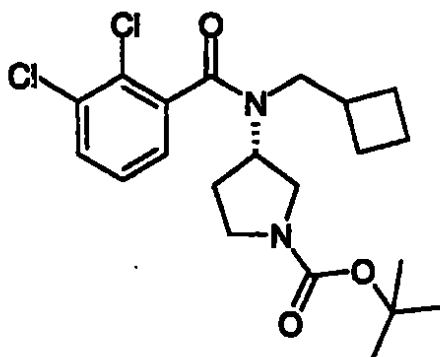
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ: 1,44 (s, 9H), 1,65 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,28-3,51 (m, 5H).

Método alternativo

Se añadió a continuación complejo de borano y tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano, 100 ml, 100 mmol) a una disolución del compuesto de la preparación 27 (9 g, 33,54 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con metanol y se concentró a vacío. El residuo se azeotropó con metanol, a continuación se redisolvió en metanol (200 ml), se calentó a reflujo durante 18 horas, a continuación se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: 0,88 amoníaco (95:5:0,5, en volumen) dio el compuesto del título en forma de una goma (7,67 g, 90%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ: 1,44 (s, 9H), 1,70 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,54 (m, 1H).

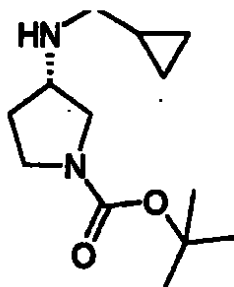
MS APCI m/z 255 [MH]⁺

Preparación 12(3S)-3-[ciclobutilmetil(2,3-dicloro-benzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó (3S)-3-[ciclobutilmetil(2,3-diclorobenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 usando la amina de la preparación 11 y cloruro de 2,3-diclorobenzoilo para dar el producto deseado, 94 mg (37%).

LCMS ELSD/APCI⁺ m/z 427 [MH]⁺

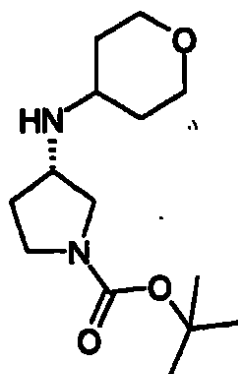
10

Preparación 13(3S)-3-(ciclopropilmetilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se preparó (3S)-3-(ciclopropilmetilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en el preparación 1 usando (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y ciclopropano-carboxialdehído, excepto que el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano que cambia a diclorometano:metanol:0,88 amoníaco (90:10:1 en volumen) para dar el compuesto del título, 5,2 g (81%).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ: 0,15 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,50 (m, 2H).

MS APCI⁺ m/z 241 [MH]⁺

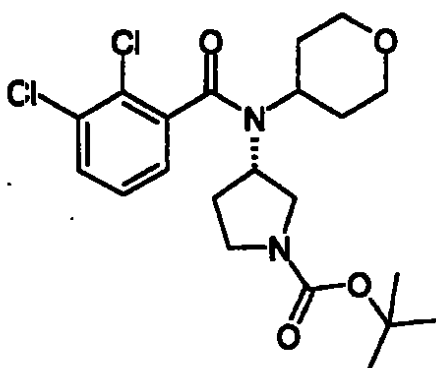
Preparación 14(3S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se añadió (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo a una disolución de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 10% Pd/C (300 mg) en etanol y la mezcla de reacción se dejó a alrededor de 415 kPa de hidrógeno gaseoso durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, lavando a su través completamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado, 6,7 g (61%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 1,39 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,02 (m ancho, 1H), 3,31-3,39 (m, 5H), 3,59 (m ancho, 1H), 3,96 (m, 2H).

MS ES^+ m/z 271 $[\text{MH}]^+$

15

Preparación 15(3S)-3-[(2,3-diclorobenzoil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

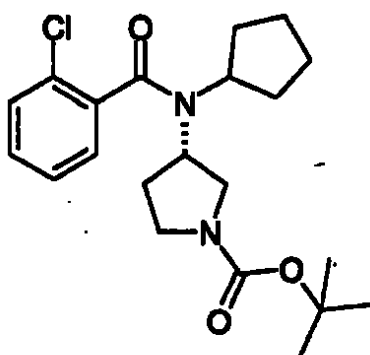
Se preparó (3S)-3-[(2,3-diclorobenzoil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando N-metilmorfolina como base) a partir de la amina de la preparación 14 y cloruro de 2,3-diclorobenzoilo para dar el producto deseado, 200 mg (31%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ : 1,43-1,47 (d, 9H), 1,58 (m, 1,5H), 1,76 (m, 0,5H), 1,94 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,76 (m, 0,5H), 2,98 (m, 0,5H), 3,13 (m, 2H), 3,4-3,58 (m, 4H), 3,69 (m, 0,5H), 3,9 (m, 2,5H), 4,04 (m, 0,5H), 4,2 (m, 0,5H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,62 (d, 1H) rotámeros.

10 MS APCI $^+$ m/z 443 $[\text{MH}]^+$ y 343 $[\text{MH-Boc}]^+$

Preparación 16

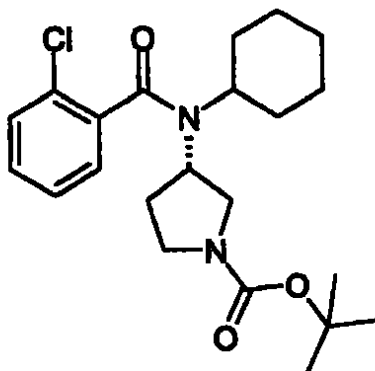
(3S)-3-[(2-clorobenzoil)(ciclopentil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



15 Se preparó (3S)-3-[(2-clorobenzoil)(ciclopentil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando tolueno como disolvente, N-metilmorfolina como base, y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas), usando la amina de la preparación 1 y cloruro de 2-clorobenzoilo para dar el producto deseado, 1,16 (75%).

20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, rotámeros): δ : 1,42-1,47 (d, 11H), 1,62 (m, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,33 (m, 0,5H), 2,77 (m, 1H), 3,07 (m, 0,5H), 3,46 (m, 1H), 3,60 (m, 0,5H), 3,70 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,90 (m, 0,5H), 4,04 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,48 (m, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 393 $[\text{MH}]^+$ y m/z 293 $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$

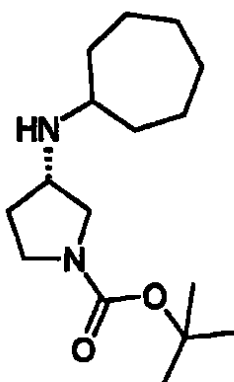
Preparación 17(3S)-3-[(2-clorobenzoil)(ciclohexil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó (3S)-3-[(2-clorobenzoil)(ciclohexil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando tolueno como disolvente, N-metilmorfolina como base, y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas) usando la amina de la preparación 4 y cloruro de 2-clorobenzoil para dar el producto deseado, 1,09 g (72%).

10 ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, rotámetros): δ: 0,97 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,43-1,47 (d, 9H), 1,55-1,87 (m, 8H), 2,07 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,146 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,48 (m, 1H).

LCMS APCI⁺ m/z 407 [MH]⁺ y m/z 307 [MH-Boc]⁺

15

Preparación 18(3S)-3-(cicloheptilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se preparó (3S)-3-(cicloheptilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 14 usando (3S)-3-aminopirrolidina-1-

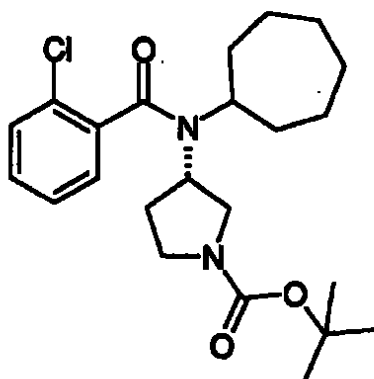
carboxilato de terc-butilo y cicloheptanona para dar el producto deseado, 4,54 g (100%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ : 1,45 (s, 12H), 1,57 (m, 5H), 1,69 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,59 (m, 1H).

5 MS APCI $^+$ m/z 283 [MH] $^+$

Preparación 19

(3S)-3-[(2-clorobenzoil)(cicloheptil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

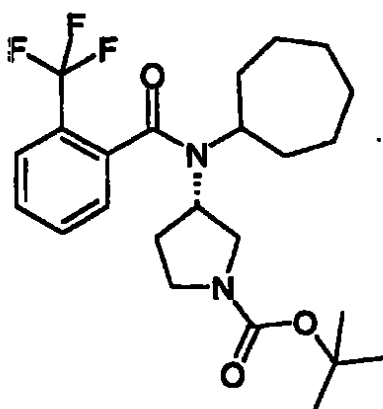


10 Se preparó (3S)-3-[(2-clorobenzoil)(cicloheptil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando tolueno como disolvente, N-metilmorfolina como base, y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas) usando la amina de la preparación 18 y cloruro de 2-clorobenzoil para dar el producto deseado, 1,27 g (90%).

15 MS APCI $^+$ m/z 421 [MH] $^+$ y m/z 321 [MH-Boc] $^+$

Preparación 20

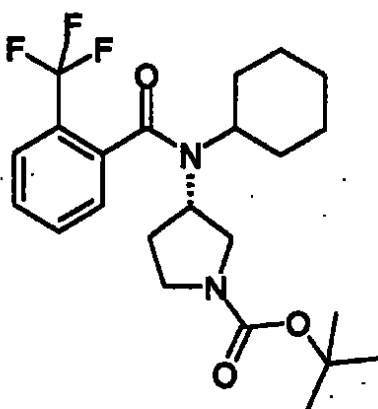
(3S)-3-[cicloheptil(2-(trifluorometil)benzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se preparó (3S)-3-{cicloheptil[2-(trifluorometil)benzoil]amino}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando tolueno como disolvente, N-metilmorfolina como base, y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas) usando la amina de la preparación 18 y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo para dar el producto deseado, 910 mg (57%).
MS APCI⁺ m/z 455 [MH]⁺ y m/z 355 [MH-Boc]⁺

Preparación 21

(3S)-3-{ciclohexil[2-(trifluorometil)benzoil]amino}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

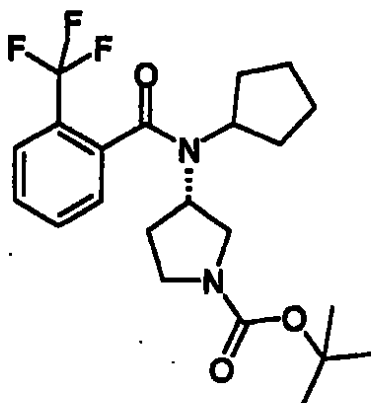


10

Se preparó (3S)-3-{ciclohexil[2-(trifluorometil)benzoil]amino}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando tolueno como disolvente, N-metilmorfolina como base, y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas) usando la amina de la preparación 4 y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo para dar el producto deseado, 860 mg (52%).
MS APCI⁺ m/z 441 [MH]⁺ y m/z 341 [MH-Boc]⁺

Preparación 22

(3S)-3-{ciclopentil[2-(trifluorometil)benzoil]amino}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



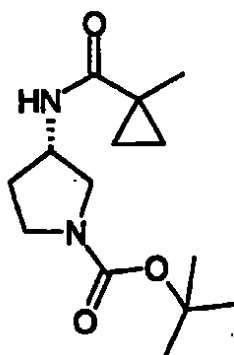
Se preparó (3S)-3-{ciclopentil[2-(trifluorometil)benzoil]amino}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 2 (usando tolueno como disolvente, N-metilmorfolina como base, y calentando la mezcla de
5 reacción a 60°C durante 18 horas) usando la amina de la preparación 1 y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo para dar el producto deseado, 910 mg (54%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, rotámetros): δ: 1,43-1,47 (d ancho, 11H), 1,55 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,35 (m, 0,5H), 2,89 (m, 0,5H), 3,05 (m, 0,5H), 3,19 (m, 0,5H), 3,39 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 7,24 (m, 1H),
10 7,50 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,69 (d, 1H).

MS APCI⁺ m/z 427 [MH]⁺ y m/z 327 [MH-Boc]⁺

Preparación 23

(3S)-3-[(1-metilciclopropil)carbonilamino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



15

Se añadió ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (2,96 g, 29,54 mmol) a una disolución de (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 26,85 mmol) en diclorometano (135 ml) a temperatura ambiente. Se añadió a continuación trietilamina (9,4 ml, 67,13 mmol). La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió 2,4,6-trióxido de
20 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfina (al 50% en acetato de etilo, 17,4 ml, 29,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en diclorometano (100 ml) y se añadió una disolución (80 ml) de carbonato de potasio acuoso al 20%. La mezcla se
25 agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con disolución (50 ml) de carbonato de potasio al 20%, salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se azeotropó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,815 g, 95%).

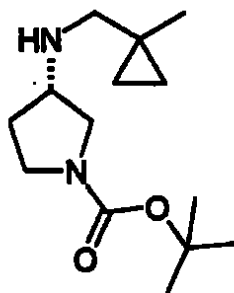
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 0,52-0,54 (m, 2H), 1,16-1,19 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,81 (s ancho, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,14 (s ancho, 1H), 3,42 (s ancho, 2H), 3,64 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,73 (s ancho, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 269 $[\text{MH}]^+$.

5

Preparación 24

(3S)-3-((1-metilciclopropil)metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



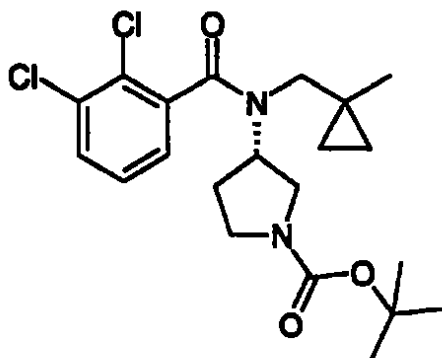
Se añadió lentamente borano (1M en tetrahidrofurano, 75 ml, 75 mmol) a una
 10 disolución del compuesto de la preparación 23 (6,815 g, 25,39 mmol) en
 tetrahidrofurano (75 ml) en nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, a
 continuación se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió metanol
 cuidadosamente para enfriar rápidamente la mezcla de reacción y a continuación se
 concentró la mezcla a vacío. El residuo se recogió en metanol (120 ml) y se calentó a
 15 reflujo durante 3 horas. A continuación se añadió cloruro de amonio acuoso y la
 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró a
 continuación a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH acuoso 1N,
 la fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas
 combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión
 20 reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna en gel de
 sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (de 20:80 a 30:70) para dar el producto
 del título en forma de un sólido blanco (3,85 g, 60%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ : 0,55-0,58 (m, 2H), 0,62-0,64 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,08 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,94 (q, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,74-
 25 3,86 (m, 2H).

MS APCI $^+$ m/z 255 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 25

(3S)-3-((2,3-diclorobenzoil)((1-metilciclopropil)metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de
terc-butilo



5

Se

preparó

(3S)-3-((2,3-diclorobenzoil)((1-

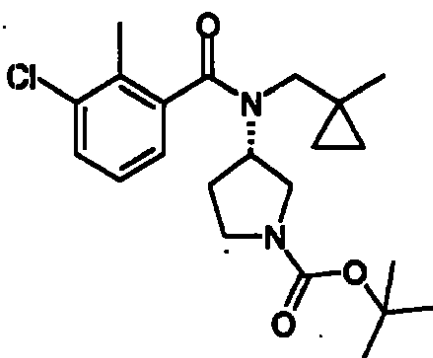
metilciclopropil)metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la Preparación 2 usando la amina de la Preparación 24 y cloruro de 2,3-diclorobenzoilo para dar el producto deseado (448 mg, 85%).

10 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz, rotámetros): δ : 0,15-0,18 (m, 1,5H), 0,26-0,31 (m, 1,5H), 0,42 (m, 0,5H), 0,53 (m, 1H), 0,88 (d, 2H), 1,07 (s, 1,5H), 1,33 (s, 4H), 1,39 (s, 5H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (m, 0,5H), 2,82 (m, 0,5H), 2,96 (m, 0,5H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1,5H), 3,65 (m, 0,5H), 4,23 (m, 0,5H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,66 (m, 1H).

15 MS APCI $^+$ m/z 427 [MH] $^+$.

Preparación 26

(3S)-3-((3-cloro-2-metilbenzoil)((1-metilciclopropil)metilamino)pirrolidina-1-carboxilato
de terc-butilo



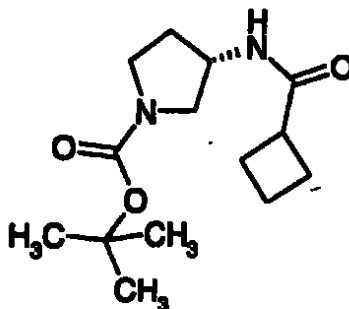
20

Se preparó (3S)-3-((3-cloro-2-metilbenzoi))[(1-metilciclopropil)metil]amino}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la Preparación 3 usando la amina de la Preparación 24 y ácido 3-cloro-2-metilbenzoico para dar el producto deseado (300 mg, 60%).

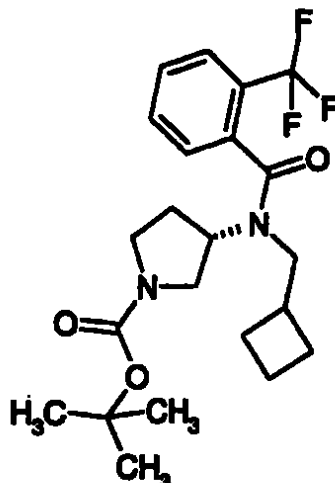
- 5 ^1H RMN (DMSO-D_6 , 400 MHz, rotámeros): δ : 0,18 (m, 1H), 0,24-0,32 (m, 2H), 0,51 (m, 1H), 0,83 (s, 2H), 1,06 (s, 1H), 1,32 (s, 4H), 1,39 (s, 5H), 1,85 (m, 0,5H), 2,04 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 1,5H), 3,66 (m, 0,5H), 4,22 (m, 0,5H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).
- 10 MS APCI $^+$ m/z 407 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 27

(3S)-3-[(ciclobutilcarbonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (9 g, 76 mmol) a una disolución de trietilamina (12,5 ml, 89,7 mmol) y (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (12,87 g, 69 mmol) en diclorometano (385 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar el
- 20 producto del título en forma de un vidrio marrón claro (17,4 g, 94%).
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (s, 9H), 1,75-2,00 (m, 3H), 2,07-2,30 (m, 5H), 2,95 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,40 (s ancho, 1H).

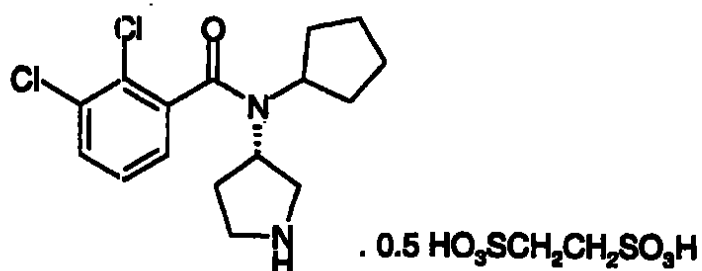
Preparación 28(3S)-3-[(ciclobutilmetil)[2-(trifluorometil)benzoil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5

(3S)-3-[(ciclobutilmetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,80 g, 3,15 mmol) en tolueno (10 ml) se trató con cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo (0,55 ml, 3,78 mmol) y trietilamina (0,88 ml, 6,3 mmol). La disolución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de pentano:acetato de etilo (4:1 en volumen) que cambia a pentano:acetato de etilo (1:1 en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,40 g, en bruto) que se usa directamente en la siguiente etapa.

15

MS APCI⁺ m/z 427 [MH]⁺, 371 [MH-isobutileno]⁺, 327 [MH-BOC]⁺

Ejemplo 1Hemiedisilato de 2,3-dicloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

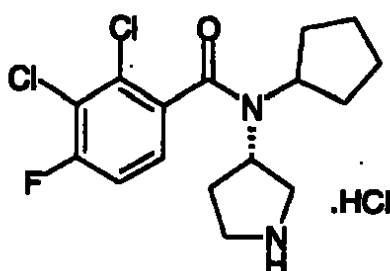
El producto de la preparación 2 protegido con Boc (4,6 g, 107 mmol) se disolvió en diclorometano (85 ml) en nitrógeno y la mezcla de reacción se trató con ácido

20

- trifluoroacético (85 ml, 1 mol) añadido gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporó a presión reducida, se azeotropó dos veces con tolueno y se concentró a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (400 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1M (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se azeotropó con acetato de etilo (x10) y a continuación se secó a vacío para dar la base libre del producto del título en forma de una goma, 34 g (97%). Se trató una porción de este producto (24 g, 70 mmol) en isopropanol (400 ml) con una disolución de ácido etanodisulfónico hidrato (6,65 g, 35 mmol) en isopropanol (70 ml). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se azeotropó con acetato de etilo para dar una espuma beis que se cristalizó en isopropanol/éter diisopropílico para dar un sólido blancuzco (23,3 g). El sólido se recrystalizó en isopropanol/metanol (700 ml de isopropanol y una cantidad mínima de metanol requerida para conseguir la solubilidad) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13,94 g).
- ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ: 1,40-1,74 (m, 7H), 1,92 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,63 (d, 1H).
- MS APCI⁺ m/z 327 [MH⁺] LC-MS ELSD m/z 327 100%.
- Microanálisis: Encontrado: C, 47,37; H, 5,59; N, 6,47. C₁₆H₂₀Cl₂N₂O. 0,5C₂H₆O₆S₂. 0,5H₂O requiere C, 47,34; H, 5,61; N, 6,49%.

Ejemplo 2

Hidrocloruro de 2,3-dicloro-N-ciclopentil-4-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



25

Se añadió cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 37 ml, 148 mmol) a una disolución del producto de la preparación 3 (6,65 g, 14,93 mmol) en diclorometano (40 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se retiró el disolvente por evaporación a presión reducida para producir un

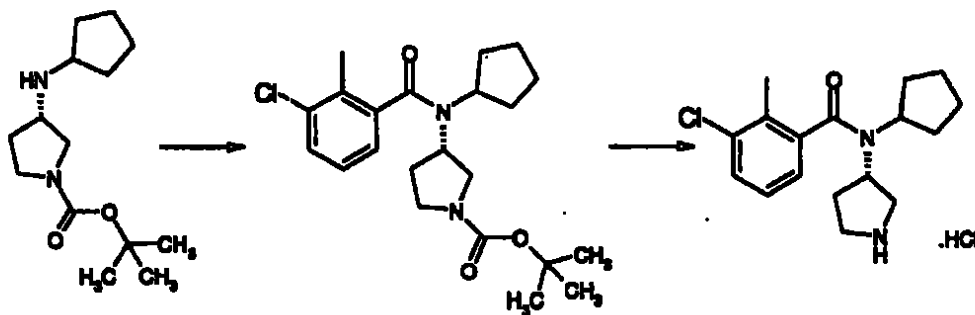
sólido que se trituyó con éter para dar el producto del título (5,5 g) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): 1,54 (m, 4H), 1,73 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 7,37 (m, 2H).

5 MS APCI $^+$ m/z 345 $[\text{M}]^+$

Ejemplo 3

Hidrocloreto de 3-cloro-N-ciclopentil-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



10 Se preparó (3S)-3-[ciclopentil(3-cloro-2-metilbenzoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 3 usando la amina de la preparación 1 y ácido 3-cloro-2-metilbenzoico para dar el producto deseado, 606 mg (en bruto).

MS APCI $^+$ m/z 407 $[\text{MH}]^+$.

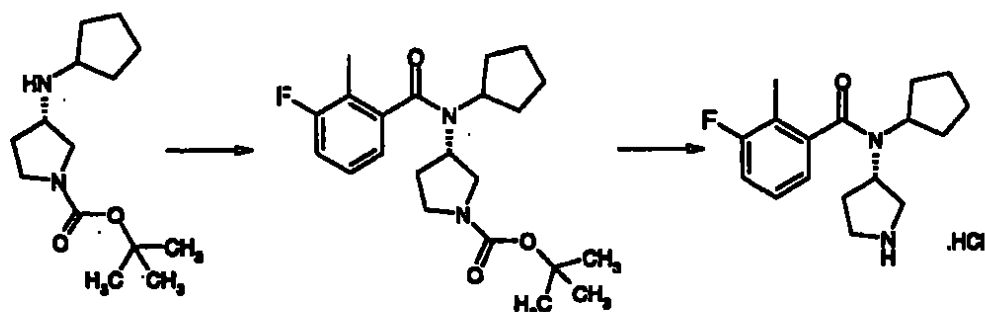
15 Se preparó hidrocloreto de 3-cloro-N-ciclopentil-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto precedente por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 199 mg (47%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ : 1,44-1,60 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 2,33 (d, 3H), 2,44-2,54 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,47 (d, 1H).

20

LCMS ELSD/APCI $^+$ m/z 307 $[\text{MH}]^+$ 100%

Encontrado C, 58,25; H, 7,20; N, 7,92%. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 58,26; H, 7,13; N, 7,99%.

Ejemplo 4Hidrocloreto de N-ciclopentil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

- 5 Se preparó (3S)-3-[(3-fluoro-2-metilbenzoi)(ciclopentil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 3 usando la amina de la preparación 1 y ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico para dar el producto deseado, 639 mg (en bruto).

MS APCI⁺ m/z 391 [MH]⁺

- 10 Se preparó hidrocloreto de N-ciclopentil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto precedente por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 182 mg (46%).

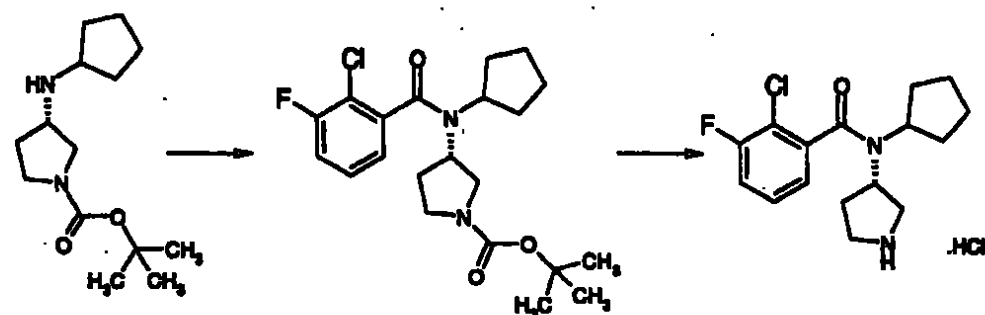
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ: 1,49-1,63 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 2,22 (d, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (q, 1H).

- 15 MS APCI⁺ m/z 291 [MH]⁺

LCMS ELSD/APCI⁺ m/z 291 [MH]⁺ 100%.

Microanálisis: Encontrado: C, 61,18; H, 7,51; N, 8,25%. Calculado para C₁₇H₂₃FN₂O. HCl. 0,39H₂O: C, 61,16; H, 7,48; N, 8,39%.

- 20 Ejemplo 5

Hidrocloreto de 2-cloro-N-ciclopentil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

Se preparó (3S)-3-[(2-cloro-3-fluorobenzoyl)(ciclopentil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 3 usando la amina de la preparación 1 y ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico para dar el producto deseado (en bruto).

Se preparó hidrocloreto de 2-cloro-N-ciclopentil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto precedente por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 62 mg (15%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ: 1,44-1,63 (m, 4H), 1,73 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (m, 1H).

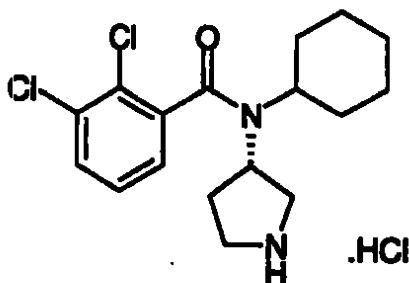
LCMS ELSD/APCI⁺ m/z 311 [MH]⁺ 100%.

Microanálisis: Encontrado: C, 53,68; H, 6,30; N, 7,71%. Calculado para C₁₆H₂₀ClFN₂O. HCl. 0,6H₂O: C, 53,67; H, 6,25; N, 7,82%.

15

Ejemplo 6

Hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

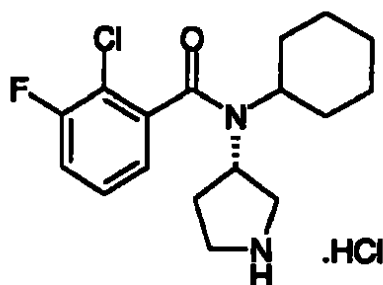


Se preparó hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 5 por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 3,95 g (89%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ: 1,02-1,10 (m, 3H), 1,56-1,81 (m, 7H), 2,46 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,66 (d, 1H).

MS APCI⁺ m/z 341 [MH]⁺

25

Ejemplo 7Hidrocloreto de 2-cloro-N-ciclohexil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

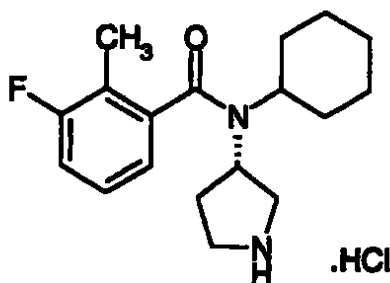
5 Se preparó hidrocloreto de 2-cloro-N-ciclohexil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 6 por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 118 g (88%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ: 0,99-1,12 (m, 3H), 1,56-1,91 (m, 7H), 2,47 (m, 2H),
10 3,16-3,22 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (m, 1H).

MS APCI⁺ m/z 325 [MH]⁺

Microanálisis: Encontrado: C, 54,87; H, 6,55; N, 7,30%. Calculado para C₁₇H₂₂ClFN₂O.
HCl. 0,6H₂O: C, 54,88; H, 6,56; N, 7,53%.

15

Ejemplo 8Hidrocloreto de N-ciclohexil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

20 Se preparó hidrocloreto de N-ciclohexil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 7 por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 45 mg (85%).

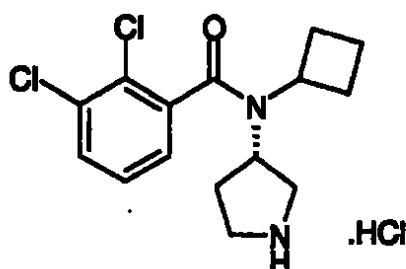
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,99-1,17 (m, 3H), 1,54-1,77 (m, 7H), 2,20 (d, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,31 (q, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 305 $[\text{MH}]^+$ LCMS ELSD m/z 305 $[\text{MH}]^+$ 100%.

- 5 Microanálisis: Encontrado: C, 60,87; H, 7,80; N, 7,59%. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$. HCl. $0,79\text{H}_2\text{O}$: C, 60,88; H, 7,83; N, 7,89%.

Ejemplo 9

Hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-ciclobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



10

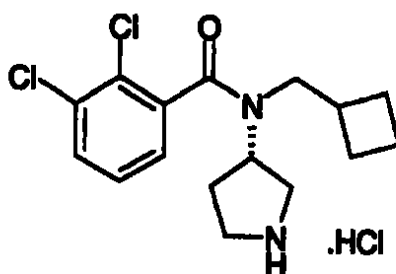
Se preparó hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-ciclobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 9 por un método similar al descrito en el ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido, 311 g (99%).

- 15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ : 1,56 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,66 (d, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 313 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 10

- 20 Hidrocloreto de N-ciclobutilmetil-2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



Se preparó hidrocloreto de N-ciclobutilmetil-2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 12 por un método similar al

154
154

descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título en forma de una goma, 55 mg (68%).

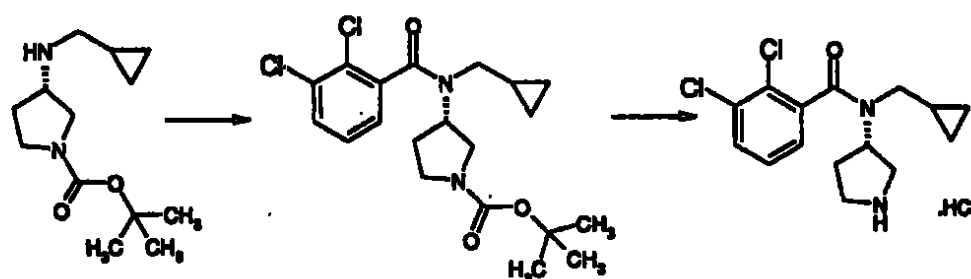
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,55-1,70 (m, 3H), 1,85-2,03 (m, 3H), 2,54 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,66 (d, 1H).

LCMS UV/ESI⁺ m/z 327 [MH]⁺

Microanálisis: Encontrado: C, 50,83; H, 5,90; N, 7,42%. Calculado para C₁₆H₂₀Cl₂N₂O. HCl. 0,75H₂O: C, 50,94; H, 6,01; N, 7,43%.

Ejemplo 11

10 Hidrocloruro de 2,3-dicloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



Se preparó (3S)-3-[ciclopropilmetil(2,3-diclorobenzoyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por un método similar al descrito en la preparación 1 usando la amina de la preparación 13 y cloruro de 2,3-diclorobenzoyl para dar el producto deseado (en bruto).

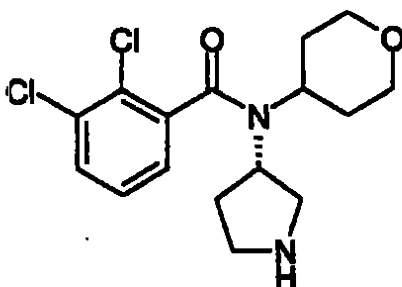
MS APCI⁺ m/z 413 [MH]⁺ y m/z 313 [MH-Boc]⁺

Se preparó hidrocloruro de 2,3-dicloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto precedente por un método similar al descrito en el ejemplo 1, purificación por cromatografía, y formación de la sal de cloruro de hidrógeno, dando el producto del título en forma de una goma, 393 mg (77%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ: 0,09 (m, 2H), 0,502 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,59 (d, 1H).

25 LCMS ELSD/APCI⁺ m/z 313 [MH]⁺ 100%

Microanálisis: Encontrado: C, 49,52; H, 5,65; N, 7,45%. Calculado para C₁₅H₁₈Cl₂N₂O. HCl. 0,78H₂O: C, 49,53; H, 5,70; N, 7,70%.

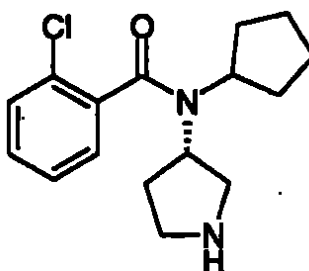
Ejemplo 122,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-N-tetrahidro-2H-piran-4-il]benzamida

5 Se preparó 2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-N-tetrahidro-2H-piran-4-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 15 por un método similar al descrito en el ejemplo 2 (la base libre se obtuvo por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno:metanol:amoníaco acuoso (100:0:0 en volumen) variable hasta cloruro de metileno:metanol:amoníaco acuoso

10 (100:10:1 en volumen), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que se usa para dar el producto del título en forma de una goma, 120 mg (77%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,58 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,96 (m, 1,5H), 3,11-3,20 (m, 3H), 3,45-3,53 (m, 3H), 3,92 (m, 1,5 H), 4,03 (m, 0,5H), 4,20 (m, 0,5H), 7,32 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,64 (d, 1H)

15 MS APCI⁺ m/z 343 [MH]⁺.

Ejemplo 132-cloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

20 Se preparó 2-cloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 16 por un método similar al descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título, 640 mg (74%).

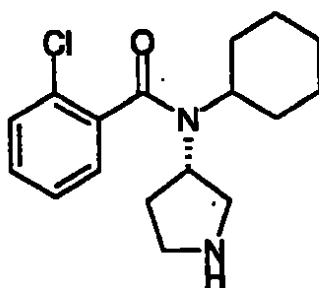
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,43 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,09 (q, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (m, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 293 [MH^+]

5

Ejemplo 14

2-cloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



Se preparó 2-cloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 17 por un método similar al descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título, 635 mg (83%).

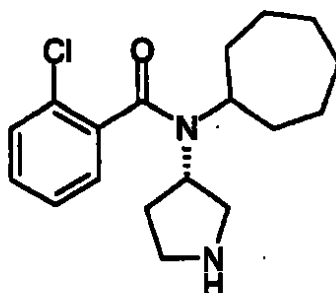
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,98-1,13 (m ancho, 3H), 1,54-1,88 (m ancho, 7H), 2,44 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,44 (q, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,34-7,52 (m ancho, 4H).

MS APCI $^+$ m/z 307 [MH^+]

15

Ejemplo 15

2-cloro-N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



Se preparó 2-cloro-N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la preparación 19 por un método similar al descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título, 785 mg (81%).

20

157
157

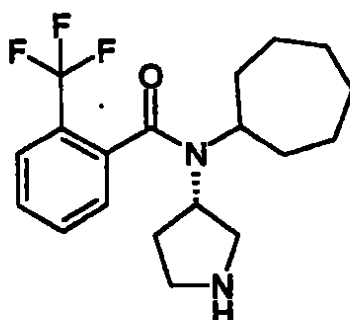
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,27 (m, 3H), 1,44 (m, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 5H), 2,49 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,49 (q, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,35-7,52 (m ancho, 4H).

MS APCI $^+$ m/z 321 [MH^+]

5

Ejemplo 16

N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida



Se preparó N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida a partir del compuesto de la preparación 20 por un método similar al descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título, 502 mg (72%).

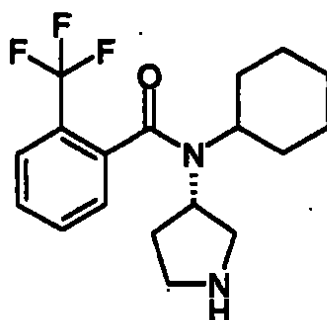
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,19 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,42 (m, 3H), 1,65-1,81 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,48 (t, 1H), 3,56 (m, 0,5H), 3,76 (m, 1,5H), 4,35 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,81 (m, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 355 [MH^+]

15

Ejemplo 17

N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida



Se preparó N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida a partir del compuesto de la preparación 21 por un método similar al descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título, 460 mg (69%).

20

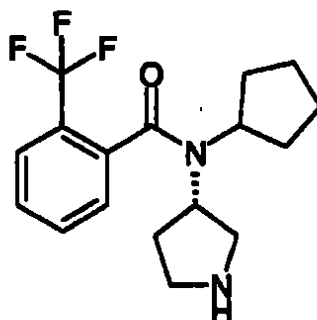
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,95-1,08 (m, 3H), 1,52-1,73 (m, 7H), 2,08 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,21 (dd, 0,5H), 3,37 (m, 1,5H), 4,06 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,79 (m, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 341 [MH^+].

5

Ejemplo 18

N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida



Se preparó N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida a partir del compuesto de la preparación 22 por un método similar al descrito en el ejemplo 1 para dar el producto del título, 690 mg (99%).

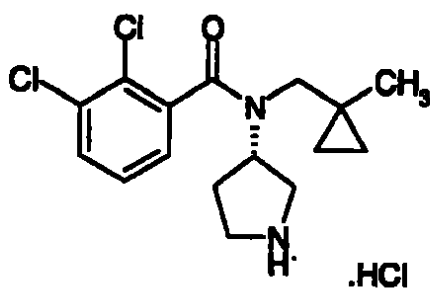
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,44 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,53 (m, 1,5H), 3,76 (m, 2,5H), 4,29 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,80 (m, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 327 [MH^+].

15

Ejemplo 19

Hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



Se preparó hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la Preparación 25 por un método similar al descrito en el Ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido (269 mg, 100%).

20

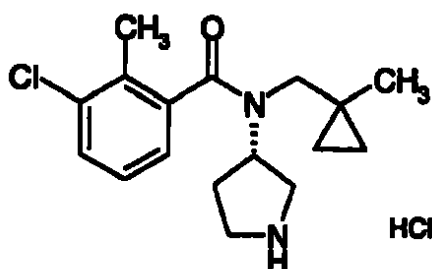
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,25-0,32 (m, 2H), 0,44 (m, 1H), 0,50 (m, 0,5H), 0,60 (m, 0,5H), 0,98 (s, 3H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,63 (d, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 327 $[\text{MH}]^+$.

5

Ejemplo 20

Hidrocloruro de 3-cloro-2-metil-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida



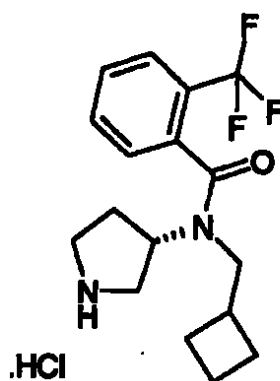
10 Se preparó hidrocloruro de 3-cloro-2-metil-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida a partir del compuesto de la Preparación 26 por un método similar al descrito en el Ejemplo 2 para dar el producto del título en forma de un sólido (310 mg, 90%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,29-0,42 (m, 3,5H), 0,51 (m, 0,5H), 0,96 (s, 3H), 2,31 (d, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 3,02 (d, 0,5H), 3,15 (q, 1H), 3,25-3,32 (m, 1,5H), 3,59 (m, 1H), 3,78-3,83 (m, 2H), 4,51 (s ancho, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,47 (d, 1H).

MS APCI $^+$ m/z 307 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 21

Hidrocloruro de N-(ciclobutilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida



Se disolvió (3S)-3-((ciclobutilmetil)[2-(trifluorometil)benzoil]amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la preparación 28 (1,40 g, 3,3 mmol) en cloruro de hidrógeno 4N en dioxano. La disolución se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la disolución se lavó con éter. La fase acuosa se basificó añadiendo NaOH acuoso y se extrajo con éter. Esta fase de éter se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar una goma, que se trató con cloruro de hidrógeno 2N en éter, para dar 0,99 g (86%) del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,61-1,72 (m, 3H), 1,92-2,03 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).

LCMS APCI⁺ m/z 327 [MH]⁺.

Ejemplo 22

La Ki del NRI y la Ki del SRI de los compuestos de los Ejemplos 1 a 20 se determinaron como sigue: Una selección de los resultados se presenta a continuación en la Tabla 1. Todos los compuestos de los Ejemplos exhibían una Ki del NRI y una ki del SRI de menos de 100 nM.

Actividad biológica

Los compuestos se ensayaron para ver su actividad biológica por su capacidad para inhibir la unión de radioligandos selectivos en los transportadores de serotonina y noradrenalina humanas (SERT y NET, respectivamente), usando tecnología de ensayo de centelleo por proximidad (SPA). La unión del SPA se realizó usando preparaciones de membrana celular preparadas a partir de líneas celulares que expresan ADNc humano que codifica SERT o NET (hSERT, hNET), usando los radioligandos ³H-citalopram y ³H-nisoxetina.

I) Metodología del cultivo celular

Células renales embrionarias humanas (HEK-293) que expresan cada transportador se mantuvieron en forma de cultivo continuo, usando técnicas de cultivo celular estándar, en 50 ml de medio de cultivo (véase Medios y Tampones para su composición) en matraces de 225 cm², a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ presente. Las células se pasaron de una monocapa 90% confluyente con una relación de 1:3 - 1:4.

Para la recogida de las células, se retiró el medio de cultivo de la monocapa y la células se incubaron con disolución de disociación celular (Sigma) hasta que mostraron signos de disociación. Las células se retiraron por golpeo

subsecuentemente de la base del matraz y se peletizaron por centrifugación para el almacenamiento (congeladas a -80°C) previamente a su uso posterior.

ii) Preparación de la membrana celular

Los pelets de células se descongelaron sobre hielo y se resuspendieron en 3 ml de tampón de preparación de membrana (véase Medios y Tampones para la composición) por 1 ml de volumen celular compactado, usando un mezclador de vórtice para dispersar el pelet de células.

Después de la incubación en hielo durante 10 minutos, la suspensión se homogeneizó durante cuatro intervalos individuales de 10 segundos usando un homogeneizador manual. El homogeneizado se centrifugó a continuación a $1075\times g$ durante 20 minutos a 4°C . Los sobrenadantes se recogieron y retuvieron a continuación. Los pelets de células y núcleos iniciales (P1) se rehomogeneizaron y centrifugaron subsecuentemente usando las condiciones citadas anteriormente, y se recogieron los sobrenadantes y se mezclaron con los retenidos de la primera centrifugación.

Los sobrenadantes combinados se centrifugaron a $35000\times g$ durante 30 minutos a 4°C , y se descartaron los sobrenadantes. Los pelets (P2) se resuspendieron a continuación en 1 ml de tampón de preparación de membrana por 1 ml del volumen original de células envasadas. A continuación se midieron las concentraciones de proteína y la suspensión de membrana se congeló finalmente en alícuotas de volumen fijado y se almacenaron a -80°C previamente al uso en ensayos.

iii) Metodología del ensayo

A. Determinación de las condiciones óptimas de ensayo para lotes de membranas individuales.

El tipo específico de pelet de SPA difería para cada transportador, se usaron pelets de SPA de silicato de itrio revestidos con aglutinina de germen de trigo (YSi WGA) para hSERT y pelets de SPA de poliviniltolueno revestido con WGA (PVT WGA) para los ensayos de hNET. Para cada lote de membrana usado, se determinaron las concentraciones óptimas de pelet y membrana.

Se usaron radioligandos tritiados específicos para cada transportador (^3H -citalopram para hSERT y ^3H -nisoxetina para hNET). La concentración de radioligando libre del ensayo se expresó como porcentaje de la concentración total de radioligando libre para dar una estimación de la depleción del radioligando. La depleción del radioligando en los ensayos para ambos transportadores era menor del 30% para asegurar que había suficiente radioligando disponible para la unión. El valor de la

depleción del ligando se usó también para seleccionar las condiciones óptimas de ensayo cuando se usan nuevos lotes de membranas.

Se determinó la afinidad del radioligando específico por el transportador respectivo para cada lote de membrana a las concentraciones de proteína y pelet seleccionadas. Esto se consiguió por la determinación de la K_D , la concentración de radioligando libre a la que estaban ocupados el 50% de los sitios de unión del transportador.

La K_D media para un radioligando en un lote de membranas se determinó a partir de datos de un mínimo de tres ensayos separados. La K_D media se usó subsecuentemente para todos los ensayos que usan el lote de membrana perfilado para permitir la determinación de valores de K_i de los compuestos estudiados usando el método determinado por Cheng and Prusoff (Cheng YC and Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol 1973; 22:2099-3108).

B. Protocolo de ensayo

Preparación del complejo pelet/membrana

Se descongeló la cantidad requerida de membrana sobre hielo y se añadió a un volumen predeterminado de suspensión de pelets en tampón de ensayo. Los pelets se pre-copularon a continuación incubando la cantidad de proteína predeterminada por mg de pelet en un agitador a una temperatura de 4°C durante 2 horas.

Subsecuentemente, el complejo de pelet/membrana se centrifugó a 865xg durante 5 minutos. El pelet resultante se resuspendió en tampón de ensayo y se repitió esta etapa de centrifugación/lavado. El pelet final se resuspendió a continuación en tampón de ensayo a una concentración específica requerida para el ensayo final.

Preparación del ligando

Se diluyó una alícuota de patrón de [^{3} H]-radioligando en tampón de ensayo para dar una concentración final de ensayo predeterminada menor que el valor de la constante de equilibrio de disociación (K_D).

Preparación de la placa de compuesto

Todos los compuestos de ensayo se prepararon a una concentración 4 mM en dimetilsulfóxido al 100% (DMSO) a partir de muestras secas. Los compuestos se diluyeron en DMSO al 0,75% en ddH₂O (agua destilada dos veces) para dar concentraciones de ensayo apropiadas en una placa de 384 pocillos para dar un volumen final de 20 μ l.

2mM (diluida del patrón 200 m
nM (diluido del patrón 1M)
a genetecina.

ultivo celular de hNET

(peso/v) FCS
2mM (diluida del patrón 200 m
nM (diluido del patrón 1M)
a genetecina.

E PREPARACION DE MEMBR

mM (diluido del patrón 1M cor
a 4° Previamente a su uso
npleta por 50 ml de tampón.

ensayo (1.5 x concentración

nM (diluido del patrón 1M con
2O), pH 7,4 a temperatura amb

Tab

mpuesto	Ki del S
1	
6	
14	
20	

com estos se pueden ensa
tales como los modelos de dolc
opático

ctividad de un compuesto en el
el siguiente protocolo de ensay

e encierran ratas macho Spragu
nimaes se mantienen en un cic

las 07h 00 min) con alimentos

a cabo por un observador qu

als Act (Scientific Procedures) 1

ata de dolor neuropático de lesio

CI del nervio ciático se realiza

ennett GJ, Xie YK. A periphe

Se añadió el mismo volumen de tampón de ensayo a poc
placa para permitir la subsecuente medida de la unión total de r
se añadieron subsecuentemente 20 µl de alta concentración de c
para cada ensayo de transportador a pocillos predeterminado:
5 unión no específica (NSB). Se usó fluoxetina (concentración de
para hSERT y desipramina (concentración de ensayo final 40µM)

Para cada ensayo individual de transportador, se a
radioligando específico preparado a cada pocillo de las placas
contienen disoluciones de compuesto). Subsecuentemente, se
10 complejo de pelet/membrana correspondiente a cada pocillo de
final, asegurando que la suspensión estaba bien mezclada. Las
continuación y se incubaron, con agitación, durante 1 hora a te
Las placas se incubaron subsecuentemente durante unas 6 h
adaptación oscura, previamente a la lectura.

15 **C. Análisis de los datos**

Se calculó la ventana de ensayo (unión específica) por
media de las lecturas de la NSB (en cuentas por minuto, o cpr
lecturas totales de unión. Subsecuentemente las cpm leídas pc
media sustraída) se expresaron como porcentaje de la venta
20 determinar la cantidad de radioligando unido al transportador.

Estos valores se representaron frente a la concentr
ensayado y se ajustaron los datos del efecto de la concentraci
curva sigmoidal usando una ecuación logística de cuatro pa
libremente los parámetros para dar un valor de IC₅₀ (la concen
25 requerida para inhibir el 50% de la unión específica
neurotransmisor). La constante de disociación inhibitoria (k_i) se
a partir del valor de IC₅₀ usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Después de la determinación de los valores de K_i
compuestos ensayados, se calculó una media geométrica glob
30 de confianza del 95% y n valores, en los que n es el número
individuales. Los datos de k_i resultantes de los compuestos, Ejer
ver en la Tabla 1.

Iv) Medios y Tampones

Medio de cultivo celular de hSERT

35 DMEM, 10% (peso/v) FCS dializado

disorders of pain sensation like those seen in man. Pain: '88 87-107, 1998). Los animales se anestesiaron con una mezcla de 2% isofluorano/O₂. El muslo trasero derecho se afeita y lava con yodo al 1%. Los animales se transfieren a una manta homeotérmica durante la duración del procedimiento y se mantiene la anestesia durante la cirugía vía un cono nasal. Se corta la piel a lo largo de la línea del hueso del muslo. Se expone el nervio ciático común en el medio del muslo por disección directa a través del bíceps crural. Se liberan alrededor de 7 mm de nervio próximo a la trifurcación ciática, insertando separadores bajo el nervio y se levanta suavemente el nervio fuera del muslo. Se abre una sutura bajo el nervio usando separadores y se ata con un nudo simple hasta que se siente una ligera resistencia y a continuación se hace un nudo doble. El procedimiento se repite hasta que se atan 4 ligaduras (seda 4-0) sin apretar alrededor del nervio con un espaciado de 1 mm aproximadamente. La incisión se cierra por capas y se trata la herida con antibióticos tópicos.

Neuropatía diabética inducida por estreptozocina en la rata

Se induce diabetes por una única inyección intraperitoneal de estreptozocina (50 mg/kg) disuelta recientemente en disolución salina estéril al 0,9%. La inyección de estreptozocina induce una alodinia mecánica reproducible en 3 semanas, que dura por lo menos 7 semanas (Chen and Pan, Hypersensitivity of Spinothalamic Tract Neurons Associated With Diabetic Neuropathic Pain in Rats. J. Neurophysiol 87: 2726-2733, 2002).

Verificación de la alodinia estática y dinámica

Alodinia estática

Se habitúan los animales a las jaulas de ensayo de suelo de alambre previamente a la verificación de la alodinia. La alodinia estática se evalúa por aplicación de los pelos de von Frey (Stoelting, Wood Dale, Illinois, USA) en orden de fuerza ascendente (0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 26 gramos) a la superficie plantar de las patas traseras. Se aplica cada pelo de von Frey a la pata durante un máximo de 6 s, o hasta que ocurre una respuesta de retirada. Una vez que se establece una respuesta de retirada a un pelo de von Frey, se vuelve a ensayar la pata, comenzando por el filamento por debajo del que produjo una retirada, y subsecuentemente con los restantes filamentos en orden de fuerza descendente hasta que no ocurre retirada. La fuerza más alta de 26 g levanta la pata además de obtener una respuesta, de este modo representaba el punto de corte. Se ensayan de esta manera las dos patas traseras de cada animal. La más baja cantidad de fuerza requerida para obtener una respuesta se registra como umbral de retirada (PWT) en gramos. Se define que está

presente la alodinia estática si los animales responden a un estímulo de, por lo menos 4 g, que es inocuo en ratas novatas (Field MJ., Brammwell S, Hughes J. Singh L. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? Pain, 1999; 83: 303-311).

Alodinia dinámica

La alodinia dinámica se verifica acariciando ligeramente la superficie plantar de la pata trasera con un trozo de algodón. Para evitar registrar la actividad motora general, se tiene cuidado de realizar este procedimiento en ratas totalmente habituadas que no son activas. Se toman por lo menos dos medidas por cada punto de tiempo, la media de las cuales representa la latencia de retirada de la pata (PWL). Si no se exhibe reacción en 15 s se termina el procedimiento y se les asigna a los animales este tiempo de retirada. Una respuesta de retirada por dolor a menudo va acompañada de estremecimiento repetido o de lamedura de la pata. Se considera que está presente la alodinia dinámica si los animales responden al estímulo del algodón en 8 segundos desde el comienzo de las caricias (Field et al., 1999).

Dolor nociceptivo

La actividad de un compuesto en el tratamiento del dolor nociceptivo se puede medir según los siguientes protocolos de ensayo.

Placa caliente

Procedimiento experimental: Se colocan ratas macho Sprague Dawley sobre una placa caliente (Ugo Basile, Italia) mantenida a $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Se mide el tiempo entre la colocación del animal sobre la placa caliente y la aparición de lamedura de la pata delantera o trasera, agitación o salto fuera de la superficie. Se realizan medidas de la línea base y los animales se re-evalúan después de la administración de fármaco. El tiempo de corte para las latencias de placa caliente se sitúa en 20 segundos para prevenir el daño a los tejidos.

Ovariohisterectomía (OVX)

Procedimiento experimental: Se colocan ratas hembra Sprague Dawley en una cámara anestésica y se anestesian con una mezcla de isoflurano al 2% y O_2 . Durante la cirugía, la anestesia se mantiene vía un cono nasal. Se realiza la OVX vía una incisión media (2 cm de longitud) en la línea alba, mientras el animal está en una manta térmica. Los ligamentos del ovario y el cérvix se unen con seda 5-0, usando una técnica de sujeción única. A continuación se retiran los ovarios y el útero. Se cierra la pared abdominal usando 4 suturas simples interrumpidas y se cierra la piel usando 4

grapas para heridas. Inmediatamente después de la cirugía, los animales se colocan en cámaras individuales de plexiglas. Una vez que el animal se ha recuperado del anestésico se registran las posturas corporales abdominales en formatos binarios "bins" de 30 minutos en varios puntos de tiempo. Las posturas puntuadas son la

5 posición de jorobado, la contracción del músculo del abdomen asociada a los movimientos hacia adentro del miembro posterior, el estiramiento del cuerpo y aplastamiento del abdomen inferior contra el suelo. Cada uno de estos comportamientos se puntúa como una postura.

Brennan

10 Procedimiento experimental: Se colocan ratas macho Sprague Dawley en una cámara anestésica y se anestesian con una mezcla de isoflurano al 2% en O₂. Durante la cirugía, se mantiene la anestesia vía un cono nasal. Se limpia el lado de la planta de la pata trasera derecha con etanol al 50%. Se realiza una incisión longitudinal de 1 cm de longitud con una cuchilla del número 11 a través de la piel y fascia del lado de la planta

15 del pie, comenzando a 0,5 cm del borde próximo al talón y extendiéndose hacia los dedos. Se eleva el músculo plantar usando separadores y se le hace una incisión longitudinalmente, el origen del músculo y la inserción permanecen intactos. Después de hemostasis con una presión ligera, se cierra la piel con dos suturas simples de seda trenzada.

20 Modelo de OA inducido por monovodoacetato (MIA)

Se anestesian con pentobarbital ratas macho Sprague-Dawley de 6 semanas de edad (SD, Japan SLC o Charles River Japan). El lugar de la inyección se afeita y limpia con etanol al 70%. Se inyecta una disolución de 24 µl de MIA o de disolución salina en la articulación de la rodilla derecha usando una aguja 29G. 7, 14, 19 y 20

25 días después de la inyección de MIA, se entrenan las ratas para medir el soporte de peso (WB) sin su estrés. 21 días después de la inyección de MIA, se mide el WB en las dos de cada una de las patas traseras y se calcula el déficit de WB. Se define el valor del déficit de WB como "pre-valor". Se dispone el grupo experimental uniformemente en consideración con el pre-valor y pre-(pre-valor). Después de la

30 administración de los compuestos de ensayo o del vehículo, se midió el WB en dos de cada una de las patas traseras.

Modelo de dolor de cáncer

Estos experimentos usan ratones macho adultos C3H/HeN (Nihon SLC, Shizuoka, Japan). Los ratones se enjaulan según las pautas del National Institute of

35 Health en un vivario mantenido a 22°C con un ciclo alterno de luz-oscuridad de 12

horas, y se les da alimento y agua ad libitum. El protocolo de inyección de sarcoma que se usa ha sido descrito. Después de la inducción de anestesia general con una inhalación de isofluran (2%), se realiza una incisión superficial en la piel que recubre la rótula, usando tijeras Mora. A continuación se corta el ligamento rotuliano, exponiendo los cóndilos del fémur distal. Se inserta una aguja de calibre 30, a nivel de la fosa intercondílea y dentro del canal medular para crear un camino de sondeo inicial. Después de que se realiza el sondeo inicial, se usa una aguja de calibre 29 para hacer el camino final dentro del hueso. Se efectúa una depresión de 0,5 mm usando un trépano medio redondo en una herramienta manual dental neumática de alta velocidad, para servir como retención mecánica para el tapón de resina dental. A continuación se inyectan 20 µl de medio esencial mínimo (Sigma; inyección simulada) o 20 µl de medio que contiene 1×10^5 células de sarcoma osteolítico 2472 (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland; sarcoma injection) usando una aguja de calibre 29 y una jeringuilla de 0,25 cm³. Para evitar la fuga de células fuera del hueso, el lugar de la inyección se cierra con resina dental, seguida de irrigación copiosa con agua filtrada. Se consigue el cierre de la herida usando grapas para heridas (Becton Dickinson, San José, California). Se retiran las grapas para heridas el día 5 para prevenir la interferencia con el ensayo de comportamiento.

Verificación de la alodinia estática y dinámica

20 Alodinia estática

Se habitúan los animales a las jaulas de ensayo de suelo de alambre previamente a la verificación de la alodinia. La alodinia estática se evalúa por aplicación de los pelos de von Frey (Stoelting, Wood Dale, Illinois, USA) en orden de fuerza ascendente (0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 26 gramos) en la superficie plantar de las patas traseras. Se aplica cada pelo de von Frey a la pata durante un máximo de 6 segundos, o hasta que ocurre una respuesta de retirada. Una vez que se establece una respuesta de retirada a un pelo de von Frey, se vuelve a ensayar la pata, comenzando por el filamento por debajo del que produce una retirada, y subsecuentemente con los restantes filamentos en orden de fuerza descendente hasta que no ocurre retirada. La fuerza más alta de 26 g levanta la pata además de obtener una respuesta, de este modo representa el punto de corte. Se ensayan de esta manera las dos patas traseras de cada animal. La más baja cantidad de fuerza requerida para obtener una respuesta se registra como umbral de retirada (PWT) en gramos. Se define que está presente la alodinia estática si los animales responden a un estímulo de, por lo menos 4 g, que es inocuo en ratas novatas (Field MJ.,

Brammwell S, Hughes J, Singh L. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? Pain, 1999; 83: 303-311).

Alodinia dinámica

- 5 La alodinia dinámica se verifica acariciando ligeramente la superficie plantar de la pata trasera con un trozo de algodón. Para evitar registrar la actividad motora general, se tiene cuidado de realizar este procedimiento en ratas totalmente habituadas que no son activas. Se toman por lo menos dos medidas por cada punto de tiempo, la media de las cuales representa la latencia de retirada de la pata (PWL).
- 10 Si no se exhibe reacción en 15 segundos se termina el procedimiento y se les asigna a los animales este tiempo de retirada. Una respuesta de retirada por dolor a menudo va acompañada por estremecimiento repetido o lamedura de la pata. Se considera que está presente la alodinia dinámica si los animales responden al estímulo del algodón en 8 segundos desde el comienzo de las caricias (Field et al., 1999).

15 Retirada de la pata por calor radiante

- Procedimiento experimental: Se verifica la retirada de la pata por calor usando el ensayo plantar de rata (Ugo Basile, Italia) siguiendo un método modificado de Hargreaves et al. 1988. Las ratas se habitúan al aparato que consiste en tres cajas individuales de perspex sobre una mesa de vidrio elevada. Se coloca una fuente de
- 20 calor radiante móvil bajo la mesa y se focaliza sobre la pata trasera y se registran las latencias de retirada de la pata (PWL). Hay un punto de corte automático de 22,5 s para prevenir daño a los tejidos. Se toman las PWL 2-3 veces para ambas patas traseras de cada animal, la media de las cuales representa las líneas bases para las patas traseras derecha e izquierda. El aparato se calibra para que de una PWL de
- 25 aproximadamente 10 s.

Soporte de peso

- Procedimiento experimental: Se examinaron animales para ver su hipersensibilidad en el ensayo de soporte de peso, usando un "medidor de incapacidad" (Linton Instruments, Diss, Norfolk, U.K.). Se colocaron ratas con sus miembros anteriores
- 30 sobre una pendiente de perspex y se midió la distribución de peso de los miembros posteriores vía transductores de fuerza bajo cada una de las patas traseras. Se coloca cada animal en el aparato y se anota la carga de peso ejercida por las patas traseras. La diferencia de peso soportado se calcula sustrayendo la pata ipsilateral (herida) de la pata contralateral (normal) y esto constituye los datos primarios.

35 **Dolor Inflamatorio**

La actividad de un compuesto en el tratamiento del dolor inflamatorio se puede medir según el siguiente protocolo de ensayo.

Déficits de soporte de peso inducido por CFA en ratas

- Se ponen a dieta durante la noche ratas SD macho de 7 semanas de edad. Se
- 5 inyecta CFA (300 µg de mycobacterium tuberculosis H37 RA (Difco Laboratories) en 100 µl de parafina líquida (Wako) en la base de la pata trasera derecha de la rata. Dos días después de la administración de CFA, se miden los cambios en la distribución de peso de las patas traseras entre los miembros izquierdo (ipsilateral) y derecho (contralateral) en forma de un índice de dolor, usando el medidor de incapacidad de
- 10 Linton (Linton Instrumentation, UK). El compuesto de ensayo suspendido en MC al 0,1% (Wako) se administra oralmente en un volumen de 1 ml por 100 g de peso corporal. Se coloca cada animal en el aparato y se mide la carga de peso ejercida por las patas traseras antes y 1, 2 y 4 horas después de la administración del fármaco.

Hiperalgesia mecánica inducida por carragenina en ratas.

- 15 Se ponen a dieta durante la noche ratas SD macho de 4 semanas de edad. Se induce hiperalgesia por inyección intraplantar de lambda-carragenina (0,1 ml de disolución al 1% peso/v en disolución salina, Zushikagaku). El compuesto de ensayo (1 ml de metilcelulosa al 1%/100 g de peso corporal) se da oralmente 5,5 horas después de la inyección de carragenina. Se mide el umbral de retirada de la pata
- 20 (gramos) por medio de un medidor de analgesia (Ugo Basile) 3,5, 4,5, 6,5 y 7,5 horas después de la inyección de carragenina (Randall L.O. & Selitto I.J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409-419, 1957)

Hiperalgesia térmica inducida por carragenina (CITH) en la rata

- Se verifica la hiperalgesia térmica usando el ensayo plantar de rata (Ugo
- 25 Basile, Italia), según un método modificado por Hargreaves et al. (1988). Brevemente, las ratas se habitúan al aparato que consiste en tres cajas de Perspex individuales sobre una mesa de vidrio. Se coloca una fuente de calor radiante móvil bajo la mesa y se focaliza sobre la pata deseada. Se registran las latencias de retirada de la pata (PWLs) tres veces para ambas patas traseras de cada animal, la media de las cuales
- 30 representa la línea base para las patas traseras izquierda y derecha. El aparato se calibra para dar una PWL de aproximadamente 10 s en ratas novatas. Para prevenir el daño a los tejidos de la zona plantar, se observa un corte de 22,5 s. La lambda carragenina se inyecta intraplantarmente (100 µl, 20 mg/ml) en la pata trasera derecha y se toman registros de la línea base de PWT 2 h después de la administración.

- 35 **Dolor visceral**

La actividad de un compuesto en el tratamiento del dolor visceral se puede medir según los siguientes protocolos de ensayo.

Hay disponibles varios modelos para determinar si un compuesto es efectivo para tratar trastornos de las vísceras. Estos modelos incluyen un modelo del LPS (Eutamene H et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000 295 (1): 162-167), un modelo del TNBS (Diop L. et al., Gastroenterology 1999, 116, 4(2): A986), un modelo de IBD (Clement D, Markham A, Drugs 2000 Apr; 59(4): 929-956), un modelo de dolor pancreático (Isla AM, Hosp. Med. 2000 Jun; 61(6): 386-389) y un modelo de dolor visceral no digestivo (Boucher M et al., J. Urol. 2000 Jul; 164(1): 203-208).

10 Alodinia visceral crónica inducida por TNBS en ratas

En este modelo experimental de distensión colónica en ratas despiertas, la inyección previa de ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS) en el colon próximo rebajó el umbral de dolor visceral.

Materiales y métodos: Se usan ratas macho Sprague-Dawley. Los animales se encierran 3 por jaula en un medio regulado ($20\pm 1^{\circ}\text{C}$, $50\pm 5\%$ de humedad, con luz de 8:00 am a 8:00 pm). El día 0, bajo anestesia (cetamina 80 mg/kg i.p.; acepromazina 12 mg/kg i.p.), se realiza la inyección de TNBS (50 mg/kg en etanol 30%), o disolución salina (1,5 ml/kg) para las ratas de control, en la pared del colon próximo (a 1 cm del ciego). Después de la cirugía, los animales se encierran individualmente en jaulas de polipropileno y se mantienen en un medio regulado ($20\pm 1^{\circ}\text{C}$, $50\pm 5\%$ de humedad, con luz de 8:00 am a 8:00 pm) durante 7 días. El día 7 después de la administración de TNBS, se inserta un globo (de 5-6 cm de longitud) por el ano, y se mantiene en posición (la boca del globo a 5 cm del ano) pegando con cinta el catéter en la base de la cola. Se realiza la administración oral del compuesto de ensayo 1 h antes del ciclo de distensión colónica: el globo se infla progresivamente en etapas de 5 mmHg (0,667 kPa), de 0 a 75 mmHg, durando 30 s cada etapa de inflado. Se controla cada ciclo de distensión colónica por medio de un barostato estándar. El umbral (mmHg) corresponde a la presión que produjo la primera contracción abdominal, y a continuación se interrumpe el ciclo de distensión. Se determina el umbral colónico después de la realización de cuatro ciclos de distensión en el mismo animal.

30 Hipersensibilidad rectal inducida por LPS en ratas

Se ha mostrado que la inyección intraperitoneal de lipopolisacárido (LPS) bacteriano induce hiperalgesia rectal en ratas despiertas.

Materiales y métodos. Los animales se preparan para la electromiografía: las ratas se anestesian por inyección intraperitoneal de acepromazina (0,6 mg/kg) y cetamina (120

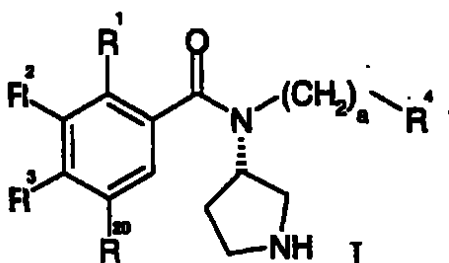
mg/kg). Se implantan tres grupos de tres electrodos en la musculatura oblicua externa abdominal, justo encima del ligamento inguinal. Los electrodos salen al exterior por la parte posterior del cuello y se protegen por medio de un tubo de vidrio unido a la piel. Los animales se encierran individualmente en jaulas de polipropileno y se mantienen a temperatura ambiente controlada (21°C). Se proporciona alimento (pelets UAR, Epinay, Francia) y agua ad libitum.

Los registros electromiográficos comienzan cinco días después de la cirugía. La actividad eléctrica de los músculos estriados abdominales se registra con una máquina electroencefalográfica (Mini VIII Alvar, París, Francia) usando una constante de tiempo corta (0,03 s) para eliminar las señales de baja frecuencia (<3 Hz) y una velocidad del papel de 3,6 cm/min. Se registra la aparición de picos como un índice de las contracciones abdominales.

Procedimiento de distensión: Las ratas se colocan en túneles de plástico (6 cm de diámetro x 25 cm de longitud), en los que no pueden moverse, escaparse o darse la vuelta, para prevenir el daño al globo. Los animales se acostumbran a este procedimiento durante cuatro días antes de la distensión rectal para minimizar las reacciones de estrés durante los experimentos. El globo usado para la distensión es un catéter de embolectomía arterial (Fogarty, Edwards Laboratories Inc.). La distensión rectal se realiza por inserción del globo (2 mm de diámetro x 2 cm de longitud) dentro del recto, a 1 cm del ano, y el catéter se fija en la base de la cola. Se infla progresivamente con agua tibia en etapas de 0,4 ml, de 0 a 1,2 ml, durando cada etapa de inflado 5 min. Para detectar posibles fugas, se controla el volumen de agua introducido en el globo por retirada completa con una jeringuilla al final del periodo de distensión.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 y sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables, en la que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^{20} son cada uno independientemente H, Cl, Br, F, I, CF_3 , OCF_3 , Me o Et;

R^4 es het o cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , alcóxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o S-(alquilo de C_{1-4});

a es 0 o 1; y

- 10 het es un heterociclo no aromático de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo de N, O o S, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un segundo heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo de N, O o S, en el que el grupo het está opcionalmente sustituido por lo menos con un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-8} , OH, halo, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , hidroxi-alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-4} -alquilo de C_{1-8} y alquil de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} ;
- 15 con tal de que por lo menos uno de R^1 , R^2 y R^3 sea distinto de H.

2. Un compuesto según la realización 1, en el que.

R^1 es Cl, Br, F, I, CF_3 , Me o Et; y

- 20 R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, Cl, Br, F, I, CF_3 , Me o Et.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente Cl, Br, F, I, Me o Et; y

R^3 es H, Cl, Br, F, I, Me o Et.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

- 25 R^1 es Cl, Me o CF_3 ;

R^2 es H, Cl o F; y

R^3 es H, Cl o F.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 es un cicloalquilo de C_{3-7} .

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que a es 0.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

- 2,3-dicloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il],
- 5 2,3-dicloro-N-ciclopentil-4-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
3-cloro-N-ciclopentil-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
N-ciclopentil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
2-cloro-N-ciclopentil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
2,3-dicloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
- 10 2-cloro-N-ciclohexil-3-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
N-ciclohexil-3-fluoro-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
2,3-dicloro-N-ciclobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
N-ciclobutilmetil-2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
2,3-dicloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
- 15 2,3-dicloro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-N-tetrahidro-2H-piran-4-ilbenzamida,
2-cloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
2-cloro-N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
2-cloro-N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
N-cicloheptil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-ciclohexil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida,
2,3-dicloro-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
3-cloro-2-metil-N-[(1-metilciclopropil)metil]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida,
N-(ciclobutilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida, o
- 25 uno de sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptable.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 que es 2,3-dicloro-N-ciclopentil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il], o uno de sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso como medicamento.

11. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina en mamíferos.

5 12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la serotonina o noradrenalina en mamíferos.

13. El uso según la reivindicación 12, en el que está implicada la regulación de serotonina y noradrenalina.

10 14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos urinarios, depresión, dolor, eyaculación precoz, ADHD o fibromialgia en mamíferos.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 14, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como GSI o USI, en mamíferos.

15 16. Un método de tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 a un paciente que necesite tal tratamiento.

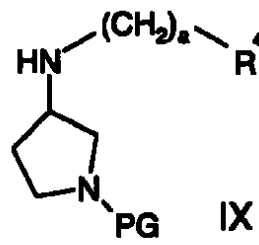
20 17. Un método de tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la serotonina o noradrenalina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 a un paciente que necesite tal tratamiento.

18. Un método según la reivindicación 17, en el que está implicada la regulación de la serotonina y noradrenalina.

25 19. Un método de tratamiento de trastornos urinarios, depresión, dolor, eyaculación precoz, ADHD o fibromialgia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 a un paciente que necesite tal tratamiento.

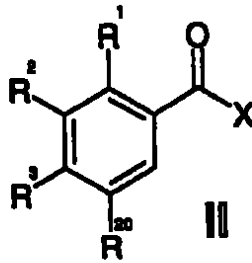
20. Un método según la reivindicación 19, en el que el trastorno urinario es incontinencia urinaria, tal como GSI o USI.

30 21. Un procedimiento para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



en la que R^4 y a son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y PG es un grupo protector, con un ácido o haluro de acilo de Fórmula (II):

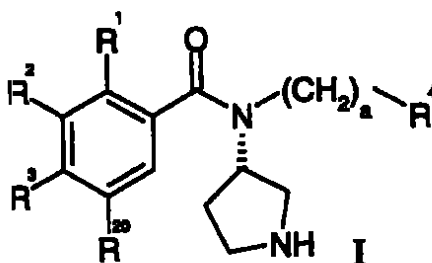
5



en la que X es OH o halo,
y desproteger.

RESUMEN

Un compuesto de Fórmula (I)



- 5 y sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables, en la que
 R^1 , R^2 , R^3 y R^{20} son cada uno independientemente H, Cl, Br, F, I, CF_3 , OCF_3 , Me o Et;
 R^4 es het o cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente substituido con alquilo de C_{1-4} , alcoxi de
 C_{1-4} , alcoxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o S-(alquilo de C_{1-4});
 a es 0 o 1; y
- 10 het es un heterociclo no aromático de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un
heteroátomo de N, O o S, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 o
6 miembros o un segundo heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos
un heteroátomo de N, O o S, en el que el grupo het está opcionalmente substituido por
lo menos con un substituyente seleccionado independientemente de alquilo de C_{1-8} ,
15 alcoxi de C_{1-8} , OH, halo, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , hidroxialquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-4} -alquilo
de C_{1-8} y alquil de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} ; con tal de que por lo menos uno de R^1 , R^2 y R^3
sea distinto de H. Los compuestos de la invención exhiben actividad como inhibidores
de la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina y por lo tanto tienen
utilidad en varias áreas terapéuticas, por ejemplo, incontinencia urinaria.

177

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

**NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD**

(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

DROUIN, Stephane
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRAN BRETAÑA

Sello de Recibido 13 de Noviembre de 2006, Departamento de patentes
Europea.

Fecha de expedición: 09.11.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32649A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003643

Fecha de presentación internacional: 18.11.2005

Fecha de prioridad: 23.11.2004

Solicitante: PFIZER LIMITED et al.

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

4. RECORDATORIO

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

170

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

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

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

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel.+49 89 2399 - O - Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Ullrich, Josef
Tel: +49 89 2399- 8048

179

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

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32649A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003643
Fecha de presentación internacional: 18.11.2005
Fecha de prioridad: 23.11.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D207/14 A61K31/40
Solicitante: PFIZER LIMITED et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 9 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

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

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

Fecha de radicación de la demanda: 19.01.2006
 Fecha de elaboración de este reporte: 09.11.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
 D-80298 Munich
 Tel.+49 89 2399 - O - Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Jenn, Thierry
 Telefono No. +49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

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

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

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

Descripción, Páginas

1 – 66 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 21 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o ¹tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

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

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

132

70.2(c)).

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

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

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 16-20

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos.16-20 con respecto la aplicación industrial, en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro No. V

Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-21
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 1-21
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-15, 21
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

103

183

Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional.
-------------------------	--

Los defectos siguientes en la forma a el contenido del uso internacional se han observado.

Ver hoja adjunta.

Recuadro No. VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional.
--------------------------	--

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003643

Ítem I

Fundamento del reporte

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: CH 628 885 A (ANPHAR SA) 31 de marzo de 1982;ç
D2: NORMAN TR et al.: "NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF DEPRESSION; FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, MELBOURNE, AU, vol. 26, 1992, páginas 73-81, XP002066745 ISSN: 0004-8674;
D3: WO 2004/111003 A (PFIZER LIMITED) 23 de diciembre de 2004;
D4: WO 2004/110995 A (PFIZER LIMITED) 23 de diciembre de 2004;

La solicitud divulga (las referencias en paréntesis aplican a este documento) un derivado de N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-benzamida de fórmula (I) según su definición en la reivindicación 1 (reivindicaciones 1-8 y 10). La solicitud divulga también una composición farmacéutica que comprende dicho derivado (reivindicación 9); el uso de dicho derivado en la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en donde la regulación de la función transportadora de monoamina (de serotonina y/o noradrenalina) en mamíferos (tales como trastornos urinarios, depresión, eyaculación prematura) esté implicada (reivindicaciones 11-15); un método de tratamiento de un trastorno en donde la regulación de la función transportadora de monoamina (de serotonina y/o noradrenalina) en mamíferos (tales como trastornos urinarios, depresión, eyaculación prematura) esté implicada, dicho método comprende administrar dicho derivado (reivindicaciones 16-20); y un proceso para la preparación de dicho derivado (reivindicación 21).

Ítem II

Prioridad

1. No se ha realizado ninguna verificación en cuanto a si la prioridad de la solicitud es válida. En el caso que la prioridad no fuera permitida, los documentos D3 y D4 se constituirían como antecedentes según la Regla 64.1(a) al evaluarse los Artículos 33(2) y 33(3) del PCT.

2. El antecedente D3 divulga (las referencias en paréntesis aplican a este documento) una serie de derivados de N-pirrolidin-3-ilo (ejemplos 29 y 34) de la fórmula general (I) los cuales abarcan los derivados de N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-benzamida de la solicitud (reivindicación 1). Dichos derivados de N-pirrolidin-3-ilo son usados en la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en donde la regulación de la función transportadora de monoamina esté implicada (reivindicaciones 9-13).

3. El antecedente D4 divulga una serie de derivados de N-pirrolidinilo o N-piperidinilo (ejemplos 1-8 y 13-15) de la fórmula general (I) los cuales abarcan los derivados de N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-benzamida de la solicitud (reivindicación 1). Dichos derivados de N-pirrolidin-3-ilo son usados en la producción de un medicamento

para el tratamiento de un trastorno en donde la regulación de la función transportadora de monoamina esté implicada (reivindicaciones 13-23).

188
186

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Los métodos tal cual se reivindican en las reivindicaciones 16-20 se relacionan con temas, considerados por esta Autoridad, cubiertos por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT (métodos de tratamiento llevados a cabo sobre el cuerpo humano o animal viviente). De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT, ver también las directrices PCT IV-2.4.(d) y IV-2.5); una opinión sobre novedad y nivel inventivo se planteará sobre los supuestos efectos de un compuesto de la reivindicación 1 en los métodos de las reivindicaciones 16-20.

Ítem V

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

1. Novedad (Artículo 33(2) del PCT):

1.1 El antecedente D1 divulga (las referencias en paréntesis aplican a este documento) una serie de derivados de piperidina de la fórmula (I), que constituye el ingrediente activo de composiciones farmacéuticas que tienen como propósito contrarrestar los efectos de la dopamina y para estimular los mecanismos serotoninérgicos (reivindicación 1, resumen). El antecedente D2 divulga (las referencias en paréntesis aplican a este documento) una serie de oxidetas de monoamina tales como la Fluoxetina (un inhibidor específico de la recaptación de la serotonina) efectivas en el tratamiento de enfermedades depresivas (ver resumen).

1.2 La materia de las reivindicaciones 1-21 difiere en la estructura del compuesto reivindicado.

1.3 Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 1-21 de la solicitud pueden considerarse novedosas (Artículo 33(2) del PCT).

2. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT):

2.1 El problema planteado por el presente invento puede entonces ser considerado como el de proporcionar compuestos alternos los cuales inhiben la recaptación de la monoamina.

2.2 La solución a este problema propuesto en la reivindicación 1 de la presente solicitud es considerado en poseer un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), puesto que un compuesto de la fórmula (I) no está divulgado o sugerido por los antecedentes disponibles.

2.3 Las reivindicaciones 2-21, los cuales se refieren a un compuesto de la fórmula (I), son dependientes de la reivindicación 1, y como tal también cumplen con los requisitos de nivel inventivo del PCT.

3. Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT):

El compuesto de la Fórmula (I) tiene una aplicación en la producción de un medicamento.

Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 1-15 y 21 cumple con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

Ítem VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Contrarios a los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, el estado de la técnica relevante divulgado en los antecedentes D1 y D2 no está mencionado en la descripción, ni tampoco están identificados dichos documentos en la presente.

Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1. No se hace referencia a las características de las reivindicaciones 3, 14 y 19 en la descripción. Dichas reivindicaciones por lo tanto no están soportadas por la descripción según requisito estipulado por el Artículo 6 del PCT.

2. No se hace referencia en la descripción a la característica de las reivindicaciones 11, 12 y 15, en donde dicho trastorno implicado ocurre “en mamíferos”. Por lo tanto, las reivindicaciones 11, 12 y 15 no están soportadas por la descripción según lo requiere el Artículo 6 del PCT.

3. La expresión “derivados farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptables de los mismos” usada en las reivindicaciones 1 y 8 es ambigua y poco clara y deja al lector con duda con respecto al significado de las características técnicas a las cuales se refieren; por lo tanto dejando la definición de la materia de dichas reivindicaciones poco claras según el Artículo 6 del PCT.

4. Las reivindicaciones 16, 17 y 19 (y ver la descripción en la página 21, líneas 5, 9, 13 y 17) no cumplen con los requisitos del Artículo 6 del PCT en cuanto a que la materia que busca protección no está claramente definida. Las reivindicaciones intentan definir la materia en términos del resultado a lograrse (“una cantidad terapéuticamente efectiva”), lo cual meramente termina siendo una declaración del problema subyacente, sin proporcionar las características técnicas necesarias para lograr este resultado.

5. La materia de la reivindicación 21 no es clara (Artículo 6 del PCT), porque los sustitutos R¹, R², R³ y R²⁰ no están definidos en dicha reivindicación.

6. Se llama la atención sobre lo siguiente: El uso de la expresión “incorporado como referencia” (página 4, líneas 8-9; página 7, línea 37; página 12, línea 5; página 14, líneas 1-2) no está permitido en algunos Países Miembros designados.

7. Existen errores de ortografía en la solicitud:
La reivindicación 7 (primer compuesto), y la reivindicación 8:
“3-il],” por “3-il]benzamida”; página 15, líneas 11-12: “intermedios novedosos
en la presente para más”.

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

13 NOV 2006

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

DROUIN, Stephane
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09.11.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32649A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2005/003643

International filing date (day/month/year)
18.11.2005

Priority date (day/month/year)
23.11.2004

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

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

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(6), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523636
Fax +49 89 2399 - 4465

DEBIT

RENEWALS

RECORDABLE

Authorized Officer

J. Illrich, Josef

Tel. +49 89 2399-8048



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32849A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCTAB2005/003643	International filing date (day/month/year) 18.11.2005	Priority date (day/month/year) 23.11.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D207/14 A61K31/40		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.01.2006	Date of completion of this report 09.11.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 23399 - 4465	Authorized officer Jenn, Thierry Telephone No. +49 89 23399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003643

191

Box No. | Basis of the report

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

Description, Pages

1-66 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003643

592

Box No. III - Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 16-20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16-20 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003643

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15,21
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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

International application No.

PCT/IB2005/003643

Re Item I

Basis of the report

Reference is made to the following documents:

D1: CH 628 885 A (ANPHAR SA) 31 March 1982;

D2: NORMAN T R et al.: "NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE
MANAGEMENT OF DEPRESSION; FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE"
AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, MELBOURNE,
AU, vol. 26, 1992, pages 73-81, XP002066745 ISSN: 0004-8674;

D3: WO 2004/111003 A (PFIZER LIMITED) 23 December 2004;

D4: WO 2004/110995 A (PFIZER LIMITED) 23 December 2004.

The application discloses (the references in parentheses applying to this document) a *N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]-benzamide derivative of formula (I) as defined in claim 1 (claims 1-8 and 10). The application discloses as well a pharmaceutical composition comprising said derivative (claim 9); the use of said derivative in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function (of serotonin and/or noradrenaline) in mammals (such as urinary disorders, depression, premature ejaculation) is implicated (claims 11-15); a method of treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function (of serotonin and/or noradrenaline) (such as urinary disorders, depression, premature ejaculation) is implicated, comprising administering said derivative (claims 16-20); and a process for preparing said derivative (claim 21).

Re Item II

Priority

- 1 No check has been made as to whether the priority of the application is valid. In the case of the priority not being allowable, documents D3 and D4 would constitute prior art within the meaning of Rule 64.1(a) to be considered for Articles 33(2) and 33(3)

PCT.

- 2 Document D3 discloses (the references in parentheses applying to this document), a series of N-pyrrolidin-3-yl derivatives (examples 29 and 34) of general formula (I) which encompasses the N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-benzamide derivatives of the application (claim 1). Said N-pyrrolidin-3-yl derivatives are used in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated (claims 9-13).
- 3 Document D4 discloses a series of N-pyrrolidinyl or N-piperidinyl derivatives (examples 1-8 and 13-15) of general formula (I) which encompasses the N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-benzamide derivatives of the application (claim 1). Said N-pyrrolidin-3-yl derivatives are used in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated (claims 13-23).

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to industrial applicability

The methods as claimed in claims 16-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT (methods of treatment carried out on the living human or animal body). Consequently, no opinion will be formulated on the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT, see also the PCT-guidelines IV-2.4.(d) and IV-2.5); an opinion on novelty and inventive step will be given for the alleged effects of a compound of claim 1 in the methods of claims 16-20.

Re Item V

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

198
196

1 Novelty (Article 33(2) PCT):

- 1.1 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document) a series of piperidine derivative of formula (I), which constitute the active ingredient of pharmaceutical compositions intended for counteracting the effects of dopamine and for stimulating serotonergic mechanisms (claims 1, abstract).
The document D2 discloses (the references in parentheses applying to this document) a series of monoamine oxidases such as Fluoxetine (a specific serotonin re-uptake inhibitor) effective in the treatment of depressive illness (Abstract).
- 1.2 The subject-matter of claims 1-21 differs in the structure of the compound claimed.
- 1.3 Therefore, the subject-matter of claims 1-21 of the application can be considered new (Article 33(2) PCT).

2 Inventive step (Article 33(3) PCT):

- 2.1 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide alternative compounds which inhibit monoamine re-uptake.
- 2.2 The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), because a compound of formula (I) is not disclosed or suggested by the available prior art documents.
- 2.3 Claims 2-21, which concern a compound of formula (I), are dependent on claim 1, and as such also meet the requirements of the PCT with respect to inventive step.

3 Industrial application (Article 33(4) PCT):

The compound of Formula (I) has an application in the manufacture of a medicament.

Therefore, the subject-matter of claims 1 to 15 and 21 complies with the requirements of Article 33(4) PCT.

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

International application No.

PCT/IB2005/003643

Re Item VII

Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 The features of claims 3, 14 and 19 are not referred to in the description. Said claims are therefore not supported by the description as required by Article 6 PCT.
- 2 The feature of claims 11, 12 and 15, that said implicated disorder occurs "in mammals", is not referred to in the description. Claims 11, 12 and 15 are therefore not supported by the description as required by Article 6 PCT.
- 3 The expression "pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof" used in claims 1 and 8 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.
- 4 Claims 16, 17 and 19 (and see the description on page 21, lines 5, 9, 13 and 17) do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved ("a therapeutically effective amount"), which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.
- 5 The subject-matter of claim 21 is not clear (Article 6 PCT), because the substituents R¹, R², R³ and R²⁰ are not defined in said claim.

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

190
International application No.

PCT/IB2005/003643

- 6 Attention is drawn to the following: The use of the expression "*incorporated by reference*" (page 4, lines 8-9; page 7, line 37; page 12, line 5; page 14, lines 1-2) is not allowed in some designated Contracting States.
- 7 There are spelling mistakes in the application:
claim 7 (first compound), and claim 8: "3-yl," for "3-yl]benzamide";
page 15, lines 11-12: "novel intermediates herein for further".



No. 07-051365-00000-0000

Fecha. 2007-05-23 15:03:26
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 198

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que 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 ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha

23-05-02

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

200

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

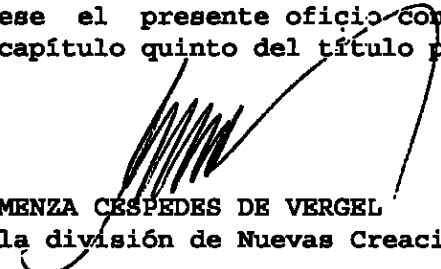
REFERENCIA	Radicación No.	7 51365
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/03643
	Fecha inicio fase nacional	23/06/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10139

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 AGO. 2007
adpall