

OlarteRaisbeck



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-113617- -00000-0000

Fecha: 2007-10-26 16:43:09 Dep. 2020 NUECREA
Tra. 11 PATENTE(Y) Ever: 379 HABENACION
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000155

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent,
CT 13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: BRITANICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. SHELLEY RENE GRAHAM, 2. SIMON JOHN MANTELL, 3. DAVID
JAMES RAWSON, 4. JACOB BRADLEY SCHWARZ.

Dirección: 1 y 4 2800 Plymouth Road, Ann Arbor Michigan, 48105, E.U.A. 2 y 3
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 4 Estadounidense 2 y 3 Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/001086

Fecha Abril 19, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/114707

Fecha Noviembre 2, 2006

6

Título (54) DERIVADOS DE AMINOACIDOS (Nuevo título folio 164)

Clasificación Internacional (51) A61K 31/198, A61P 25/00, C07C 229/08, C07C
229/28

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 28, 2005

(31) Número de Solicitud

60/676.025

9

Comprobante de pago No. 07-86.699

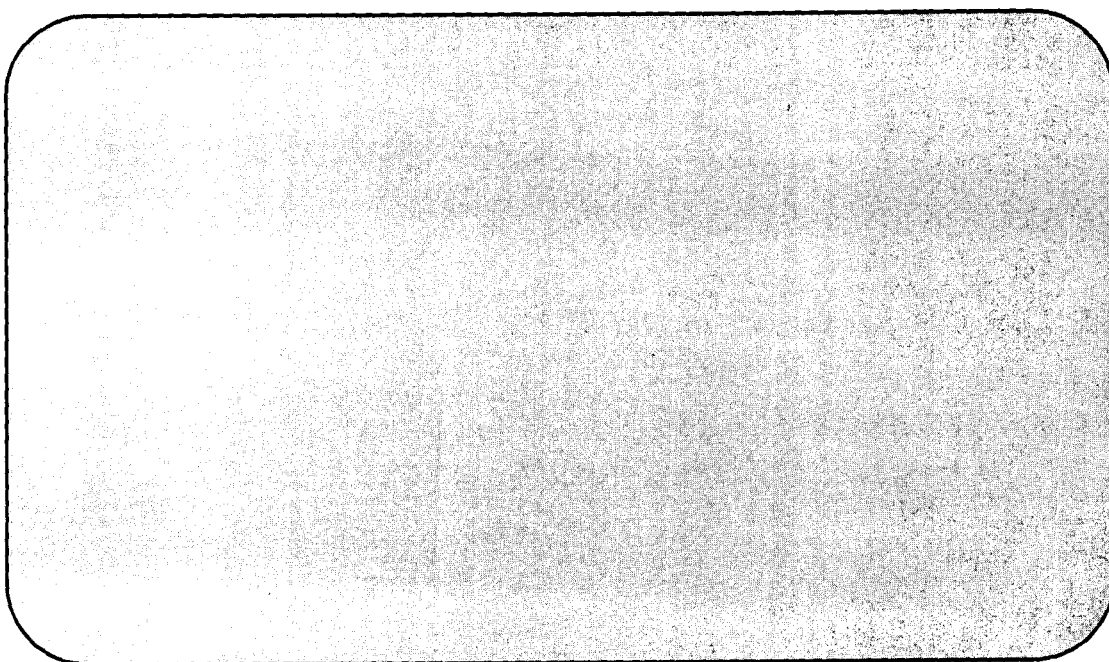
Fecha 23 de Octubre de 2007

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 Exp. No. 06-009.534*
- ☒ 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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RECIBO OFICIAL DE CAJA
No. 07-173317-00000-0000
FECHA DE EMISION: 22/10/2007
VALOR: 4.052.000,00
CANTIDAD EN LETRAS: CUATRO MIL CINCUENTA Y DOS MIL PESOS
CANTIDAD EN NUMEROS: 4.052.000,00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 86,699
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67933765	22/10/2007	4,052,000.00

***** CONCEPTO *****

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. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarte"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

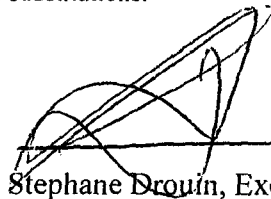
The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:



Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha:  May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciliado en

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

6
X

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
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):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

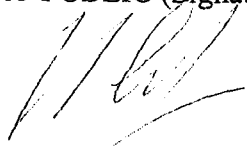
4. Que
con sede principal ubicada en

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.

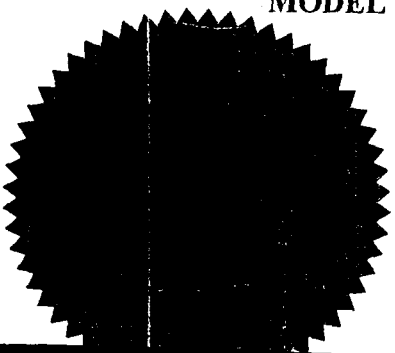
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



7
X

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 **Kenneth 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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **12 May 2006**

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

H014598

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**



Sck

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.

8
8

Sea conocido que yo **GREGORY JOHN TAYLOR** de 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2 TJ, Reino Unido, como notario publico autorizado.

CERTIFICO solamente el documento anexo a saber:

CESION firmada por SHELLEY RENE GRAHAM, SIMON JOHN MANTELL, DAVID JAMES RAWSON Y JACOB BRADLEY SCHWARZ.

En este día ha sido asignado por mi los servicios consulares de Blair limitados a nombre de PIZER LIMITED, y dicho que los servicios consulares limitados tienen representación por mi por tal presentación que su cliente dicho ha representado a ellos el documento anexo es un documento original autentico.

FIRMADO Y SELLADO en 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, Reino Unido, el 16 de Agosto de 2007.

Gregory Jhon Taylor
Notario Publico
37 Meadway
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM
16-08-07

Apostilla

(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 **17 de agosto de 2007**
 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
 8. No. **H495322**
 9. Sello / Estampilla
 10. Firma: **Christopher Cox**
- [Sellado] [Firmado](por el Secretario de Estado).

10
~~10~~

CESION

Para la valiosa consideración pagada por mi (nosotros) by PFIZER LIMITED una corporación organizada bajo las leyes de Inglaterra que es dirección completa de la oficina de correos **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, Yo (nosotros) vende y asigna por este medio a **PFIZER LIMITED**, toda mi (nuestra) derecha, título e interés en y para mi (nuestro) invención para una nueva y útil mejora dentro de **DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS** en cuanto la Republica de Colombia se refiere, como completamente dispuesto descrito en la especificación yo (nosotros) autoriza por este medio a comisión de patentes de Colombia a publicar la patente dicha a **PFIZER LIMITED** de acuerdo a esta asignación.

Dando fe yo (nosotros) tiene

(firma) Shelley Rene Graham 5 abril de 2006
Ann Arbor, Michigan 48105, Estados Unidos de América – Shelley Rene GRAHAM

(firma) Simon John Mantel 13 abril de 2006
Sándwich, Kent, England –Simon John MANTELL

(firma) David James Rawson 13 abril de 2006
Sándwich, Keut, England- David James RAWSON

(firma) Jacob Bradley Schwarz 5 abril de 2006
Ann Arbor, Michigan 48105, Estados Unidos de América – Jacob Bradley SCHWARZ

11
X

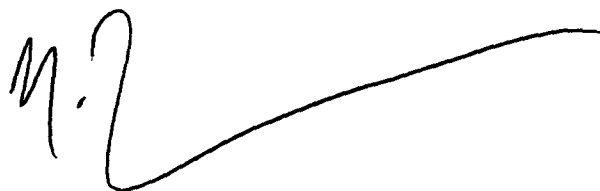
BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by SHELLEY RENE GRAHAM, SIMON JOHN MANTELL, DAVID JAMES RAWSON AND JACOB BRADLEY SCHWARZ.

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 clients have represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

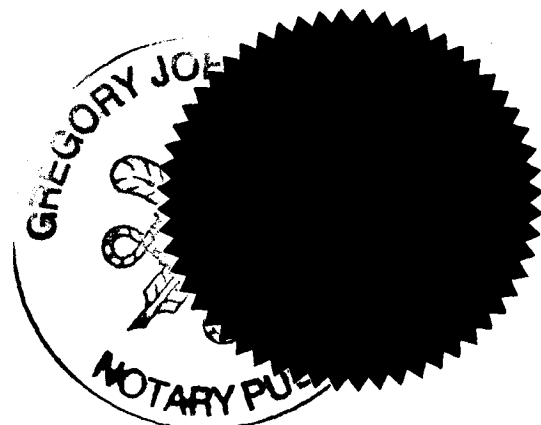
SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 16th August 2007.



Gregory John Taylor
Notary Public

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

16-08-07



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 **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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **17 August 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

H495322

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **Christopher Cox**



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

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

05 April 2006 Shelley Rene Graham
Ann Arbor, Michigan 48105, United States of America - Shelley Rene GRAHAM

Simon John Mantell 13 April '06
Sandwich, Kent, England - Simon John MANTELL

David James Rawson 13 April '06
Sandwich, Kent, England - David James RAWSON

05 April 2006 Jacob Bradley Schwarz
Ann Arbor, Michigan 48105, United States of America - Jacob Bradley SCHWARZ

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/114707 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/198 (2006.01) C07C 229/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07C 229/28 (2006.01)

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/001086

(22) International Filing Date: 19 April 2006 (19.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/676,025 28 April 2005 (28.04.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRAHAM, Shelley, Rene [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). MANTELL, Simon, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). RAWSON, David, James [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). SCHWARZ, Jacob, Bradley [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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.

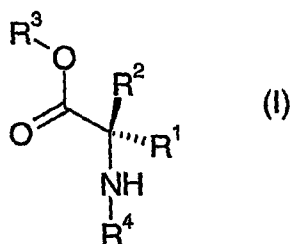
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to a method of treating pain using a compound of formula (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined herein. The invention also relates to certain novel derivatives of formula (I).

Amino Acid Derivatives

This invention relates to α -amino acid derivatives derivatives. More particularly, this invention relates to α,α -disubstituted- α -amino acid derivatives and to
5 processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

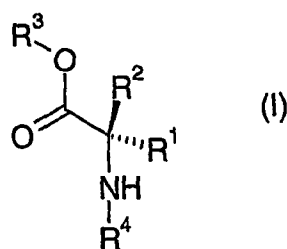
The compounds of the present invention are alpha-2-delta ($\alpha 2\delta$) receptor ligands (also known as alpha-2-delta ligands) and as such are useful in the treatment of
10 a number of different diseases. An alpha-2-delta receptor ligand is a molecule which binds to any sub-type of the human calcium channel alpha-2-delta subunit. The calcium channel alpha-2-delta subunit comprises a number of sub-types which have been described in the literature (e.g. type 1, *J. Biol. Chem.*, 1996, 271(10), 5768-76; types 2 and 3, *J. Membr. Biol.*, 2001, 184(1), 35-43 and *Mol.*
15 *Pharmacol.*, 2001, 59(5), 1243-1248, 2001; and type 4, *Mol. Pharmacol.*, 2002, 62(3), 485-496). Alpha-2-delta receptor ligands are also sometimes known as GABA analogues.

Among known alpha-2-delta ligands are marketed drugs such as gabapentin
20 (sold under the trade mark Neurontin) and pregabalin (sold under the trade mark Lyrica). Gabapentin is an anti-convulsant which is marketed for the treatment of epilepsy. Pregabalin is marketed for the treatment of neuropathic pain.

There is always a need to provide new drugs, which potentially have improved
25 properties (e.g. greater potency, greater selectivity, better absorption from the gastrointestinal tract, greater metabolic stability and more favourable pharmacokinetic properties). Other potential advantages include greater or lesser penetration of the blood brain barrier, according to the disease targeted, lower toxicity and a decreased incidence of side-effects.

30

The invention therefore provides, as embodiment A, the use of a compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R¹ is C₁-C₆ alkyl, said C₁-C₆ alkyl being optionally substituted by one or more
5 halo, -R⁵, -OR⁵ or -SR⁵ groups;

R² is methyl, optionally substituted by one or more fluoro groups;

R³ is H, (C₁-C₆ alkyl), aryl, indanyl or (C₁-C₆ alkyl)oxycarbonyloxy(C₁-C₆ alkyl);
10

R⁴ is H, (C₁-C₆ alkyl)C(O)-, arylC(O)-, or a natural α-amino acid residue linked
through its carboxyl group to form an amide;

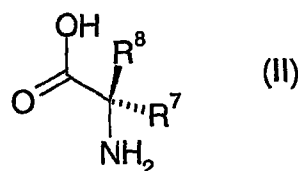
R⁵ is C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl or aryl;
15

aryl is phenyl or naphthyl, each optionally substituted by one or more substituents
selected from halo, -NR⁶R⁶, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy and
cyano; and

20 R⁶ is H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl;

for the manufacture of a medicament for the treatment of pain.

The invention further provides, as embodiment B, a compound of formula (II):



25

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

16
X6R⁷ is:

- (a) branched C₆-C₁₀ alkyl, other than 4-methylpent-1-yl and 1-methylpent-1-yl;
- 5 (b) C₂-C₆ alkyl substituted by one or more fluoro groups, other than 1-fluoroeth-1-yl, heptafluoropropyl, 2,2-ditrifluoromethyleth-1-yl, pentafluoroethyl, 2-fluoroeth-1-yl, 2-fluoropent-1-yl and 2-fluoro-3-methylbut-1-yl;
- (c) C₁-C₆ alkyl substituted by one C₃-C₈ cycloalkyl group, other than cyclohexylmethyl;
- 10 (d) ethyl substituted by one aryl group, other than where aryl is phenyl or phenyl substituted by an -NH₂, iodo or methoxy group (regardless of other substitution);
- (e) C₃-C₄ alkyl substituted by aryl, other than where aryl is phenyl, 3,4-dihydroxyphenyl or 3,4-dimethoxyphenyl;
- 15 (f) C₅-C₆ alkyl substituted by aryl;
- (g) C₁-C₂ alkyl substituted by C₅-C₆ alkoxy;
- (h) C₃-C₆ alkyl substituted by C₁-C₆ alkoxy;
- (i) C₁-C₆ alkyl substituted by C₃-C₈ cycloalkyloxy;
- (j) C₁-C₆ alkyl substituted by aryloxy, other than (2-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-chlorophenyl)oxymethyl, (2,6-dimethylphenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-chlorophenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-fluorophenyl)oxymethyl and (2-methoxy-4-chlorophenyl)oxymethyl;
- 20 (k) methyl substituted by hexylthio or C₄-C₆ alkyl substituted by C₁-C₆ alkylthio;
- 25 (l) C₁-C₆ alkyl substituted by C₃-C₈ cycloalkylthio, other than cyclohexylthiomethyl; or
- (m) C₁-C₆ alkyl substituted by arylthio, other than phenylthiomethyl, (4-chlorophenyl)thiomethyl, (4-fluorophenyl)thiomethyl, 2-(phenylthio)ethyl, (4-chlorophenyl)thioethyl, (4-methoxyphenyl)thiomethyl and (4-methoxyphenyl)thioethyl;
- 30

R⁸ is methyl, optionally substituted with one or more fluoro groups;

aryl is phenyl or naphthyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from halo, $-NR^9R^9$, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy and cyano; and

- 5 R^9 is H, C_1-C_6 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl.

In the above definitions, halo means fluoro, chloro or bromo and is preferably fluoro or chloro. Alkyl and alkoxy groups containing the requisite number of carbon atoms can, unless otherwise specified, be unbranched or branched chain.

- 10 Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

- 15 In embodiment Aa, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^3 and R^4 are both H and R^1 and R^2 are as defined above in embodiment A, for the manufacture of a medicament for the treatment of pain.

- 20 In embodiment Ab, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^3 and R^4 are as defined above in embodiment A or embodiment Aa, R^1 is as defined in embodiment A and R^2 is methyl, for the manufacture of a medicament for the treatment of pain.

25

In embodiment Ac, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^3 and R^4 are as defined above in embodiment A or embodiment Aa, R^2 is as defined above in embodiment A or embodiment Ab and R^1 is:

- 30 (a) C_1-C_2 alkyl, said C_1-C_2 alkyl being optionally substituted by one or more halo, $-R^5$, $-OR^5$ or $-SR^5$ groups, R^5 being as defined in embodiment A; or

- 18
18
- (b) unsubstituted C₅-C₇ alkyl or C₁-C₂ alkyl substituted with one group selected from C₃-C₈ cycloalkyl, aryl or aryloxy, aryl being as defined in embodiment A;
- 5 (c) branched, unsubstituted C₅-C₇ alkyl or C₁-C₂ alkyl substituted with one group selected from C₃-C₈ cycloalkyl, aryl or aryloxy, aryl being as defined in embodiment A;
- (d) ethylbutyl, dimethylbutyl, ethylpentyl, methylpentyl, methylbutyl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopropylethyl, phenyloxyethyl or chlorophenylmethyl; or
- 10 (e) 2-ethyl-but-1-yl, 3,3-dimethylbut-1-yl, 3-ethylpent-1-yl, 3-methylpent-1-yl, 2-methylbut-1-yl, 3-methylbut-1-yl, 4-methylpent-1-yl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclopropyleth-1-yl, 2-(phenyloxy)eth-1-yl or (3-chlorophenyl)methyl;

for the manufacture of a medicament for the treatment of pain.

15

In embodiment Ba, the invention provides a compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R⁷ is as defined above in embodiment B and R⁸ is methyl.

20 In embodiment Bb, the invention provides a compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R⁸ is as defined above in embodiment B or embodiment Ba and R⁷ is:

- (a) branched C₆-C₇ alkyl, other than 4-methylpent-1-yl and 1-methylpent-1-yl; C₁-C₂ alkyl substituted by one C₃-C₈ cycloalkyl group, other than cyclohexylmethyl; C₁-C₂ alkyl substituted by aryloxy, other than (2-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-chlorophenyl)oxymethyl, (2,6-dimethylphenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-chlorophenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-fluorophenyl)oxymethyl and (2-methoxy-4-chlorophenyl)oxymethyl; 2-methylbutyl; or
- 25 chlorophenylmethyl; or
- 30 (b) 2-ethyl-but-1-yl, 3,3-dimethylbut-1-yl, 3-ethylpent-1-yl, 3-methylpent-1-yl, 2-methylbut-1-yl, 4-methylpent-1-yl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclopropyleth-1-yl, 2-(phenyloxy)eth-1-yl or (3-chlorophenyl)methyl.

19
19

Specific preferred compounds according to the invention are those listed in the Examples section below and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

5

Further examples of compounds for use in the invention are:

3-chloro-alpha-methyl-L-phenylalanine;

4-phenoxy-L-isovaline;

2,5-dimethyl-L-norleucine; and

- 10 (2S)-2-amino-4-cyclopropyl-2-methylbutanoic acid;
and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

It should be noted that compounds of formula (II) are all also compounds of formula (I), being those compounds of formula (I) which are novel per se.

- 15 Consequently, all references to compounds of formula (I) below should be understood to refer to compounds of formula (II) as well.

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

20

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, 25 hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

30

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.

20
20

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

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

Pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula (I) may be prepared
10 by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable
15 precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by
20 reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation
25 of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

A compound of formula (I) in which R^3 and R^4 are H has a basic amino group and an acidic carboxy group and will exist, at physiological pH, as a zwitterion.
30

A compound of formula (I) may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of formula (I) and a stoichiometric amount of one or more

21
21

pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates,
5 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 are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially
10 ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, by Haleblan (August 1975).

Hereinafter, all references to a compound of formula (I) include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts
15 thereof.

A compound of formula (I), as hereinbefore defined, may exist in one or more crystalline (polymorphic) or isomeric forms (including optical, geometric and tautomeric isomers), in an isotopically labelled form or as a prodrug. All such
20 crystalline/isomeric forms and prodrugs are within the scope of the present invention and are further described below. All references to a compound of formula (I) should be interpreted accordingly.

Included within the scope of the invention are compounds of the formula (I)
25 wherein R^3 and/or R^4 is a group which is converted to H following administration of the compound to a mammal (preferably a human). Such compounds are known as prodrugs. Thus, these derivatives, which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) wherein R^3 and R^4 are both H,
30 such compounds having the desired activity as alpha-2-delta ligands. Such prodrugs can be converted, for example, by hydrolytic cleavage.

Typically, R^3 is an alkyl group, preferably a C_1 - C_6 alkyl group. Specific examples of suitable alkyl groups are ethyl, isopropyl and *n*-butyl. Alternatively, R^3 can be

an aryl group (wherein aryl is as defined above), such as phenyl, or an indanyl group. In other suitable embodiments R^3 can be an alkyloxycarbonyloxyalkyl group, such as $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OEt}$ or $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}^i\text{Pr}$ (see *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311, 1, 324-335) or a cyclic carbonate linked via a methylene group.

Typically, R^4 is an amide-forming group such as $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ or $-\text{CO}(\text{aryl})$ (wherein aryl is as defined above). Specific examples are methylcarbonyl, isopropylcarbonyl and phenylcarbonyl. Alternatively, R^4 may be an α -amino acid residue joined through its carboxyl group to form an amide. The naturally occurring amino acids, particularly glycine, alanine and valine are preferred.

Whether or not a particular compound will act as a prodrug and be hydrolytically cleaved to the active compound in vivo may be accurately assessed using a number of *in vitro* tests and *in vivo* animal models. Prodrug hydrolysis can be characterised *in vitro* using a range of tissue fractions including simple homogenates and microsomes: see, for example, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294, 2, 580-587; *Life Sci.*, 62, 14, 1231-124; *International Journal of Pharmaceutics*, 166, 1, 45-53; and *Toxicol. Lett.*, 82-83, 439-445. Rat liver microsome homogenates are particularly useful in this regard. *In vivo* assays can also be used to investigate prodrug properties. Intravenous and oral pharmacokinetics with both the active principle and the prodrug provides information about the relative bioavailability of the prodrug, the ability of the body to hydrolyse the prodrug and the rate of hydrolysis to the active species (see *Antimicrob. Agents. Chemother.* 42, 3, 647-653). A proposed screening strategy for assaying prodrugs has been given in a recent review (*Current Drug Metabolism*, 2003, vol 4, no. 6, p 483).

Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs of compounds of the formula (I) other than those involving R³ and R⁴ groups are also within the scope of the invention and can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of other prodrugs in accordance with the invention include, where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

20

(i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH₃ -> -CH₂OH);

(ii) where the compound of formula (I) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of formula (I) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR¹R² -> -NHR¹ or -NHR²);

(iv) where the compound of formula (I) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR¹ -> -NH₂);

(v) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

24

24

Compounds of formula (I) containing a further asymmetric carbon atom can exist as diastereomers. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism or so-called valence tautomerism. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all diastereomers, and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *D,L*-tartrate or *D,L*-arginine.

Diastereomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Compounds of the formula (I) are α -amino acids with a defined stereochemistry at the α -carbon atom. Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

30

Enantiomerically-enriched compounds may also be obtained using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by

25
25

volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques
5 known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and
10 ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those
15 incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

20 Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

25 Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by
30 conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

- 5 The compounds of formula (I), being alpha-2-delta receptor ligands, are potentially useful in the treatment of a wide range of disorders. The treatment of pain, particularly neuropathic pain, is a preferred use.

Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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, arthritic pain and chronic post-surgical pain.

27

27

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 where the nociceptors terminate.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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.

25

- 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
- 30 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

28
28

- 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.
- 5 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
- 10 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.
- 15 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
- 20 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
- 25 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,
- 30 353, 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).

29
76

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

5 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

10 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 & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395).

15 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

20 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

25 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

30 (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

30
20

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
5 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:

- 10 • 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
15 infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredoma 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
- 20 • orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular myofascial pain.

The compounds of formula (I) are potentially useful in the treatment of all kinds of pain but are particularly useful in the treatment of neuropathic pain.

25

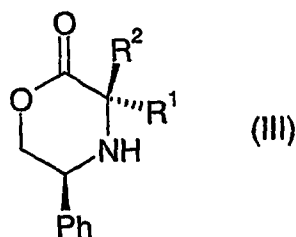
Apart from pain, the compounds of formula (I) are potentially useful in the treatment of any disease or condition which is treatable using an alpha-2-delta ligand. Such conditions include epilepsy, gastrointestinal disorders, premature ejaculation, burning mouth syndrome, bladder disorders (such as over active
30 bladder), faintness attacks, fibromyalgia, hypokinesia, cranial disorders, hot flashes, essential tremor, chemical dependencies and addictions, withdrawal symptoms associated with dependencies or addictions, addictive behaviours, spasticity, arthritis, inflammatory disorders (e.g. rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis), diuresis, premenstrual syndrome, premenstrual

31
37

- dysphoric disorder, tinnitus, gastric damage, Down's syndrome, demyelinating diseases (e.g. multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis), cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage (e.g. cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema), head trauma, spinal cord trauma and neuronal damage that occurs, for instance, during stroke, in cardiac bypass surgery, in incidents of intracranial hemorrhage, in perinatal asphyxia, in cardiac arrest and in status epilepticus. Alpha-2-delta ligands may also be useful in the treatment of delirium, dementia and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders (e.g. Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, senile dementia, memory disorder, vascular dementia). They may be useful in the treatment of movement disorders such as akinesias, dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, palsys, akinetic-rigid syndrome and extra-pyramidal movement disorders. They may also be useful in the treatment of sleep disorders, mood disorders, depression, depressive disorders, bipolar disorders, anxiety disorders, panic, borderline personality disorder, schizophrenia, psychotic disorders, behavioural disturbances associated with mental retardation, autistic disorder and conduct disorders.
- 20 All of the compounds of formula (I) can be prepared by conventional routes such as by the procedures described in the general methods presented below or by the specific methods described in the Examples section and the Preparations section, or by similar methods thereto. The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the compounds of formula (I),
- 25 in addition to any novel intermediates used therein.

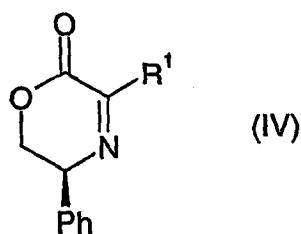
In the following general methods, R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as previously defined for a compound of formula (I) unless otherwise stated and Ph is phenyl.

- 30 According to a first process, (A), a compound of formula (I), wherein R^3 and R^4 are H, may be prepared by the hydrogenolytic deprotection of a compound of formula (III)

32
22

wherein R^1 and R^2 are as defined above. The hydrogenation is typically carried out using a source of hydrogen such as hydrogen gas, cyclohexadiene or ammonium formate (preferably hydrogen gas) and a transition metal catalyst such as a palladium, platinum or rhodium catalyst (preferably a palladium catalyst). An acid, such as hydrochloric or trifluoroacetic acid, may also be used to increase the rate of reaction. In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (III) in a suitable solvent, such as ethanol, is treated with palladium on carbon and hydrochloric acid hydrogenated at about 414 kPa (60 psi).

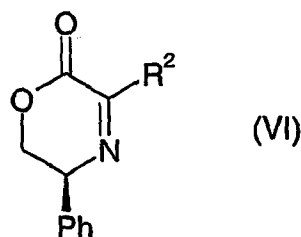
A compound of formula (III) may be prepared by treating an imine of formula (IV):



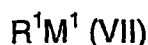
wherein R^1 is as defined above, with a compound of formula:



wherein R^2 is as defined above and M^1 is a suitable metal, optionally bearing one or more further ligands; or by treating an imine of formula (VI):



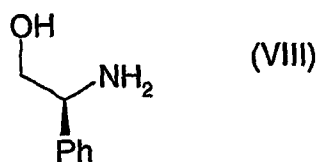
wherein R^2 is as defined above, with a compound of formula:



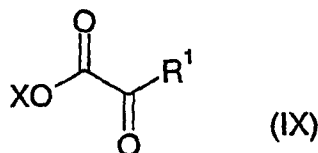
wherein R^1 and M^1 are as defined above. In such an imine addition reaction the organometallic reagent of formula (V) or (VII) is typically an organolithium or an organomagnesium derivative. An organomagnesium (Grignard) reagent, wherein M^1 is MgX , X being a halide, is preferred. The reaction is carried out in a suitable inert solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether at low temperature, typically between 0 and $-78^\circ C$. In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (IV) or (VI) in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, is treated with a suitable Grignard reagent of formula (V) or (VII), respectively, at $-50^\circ C$ and in the presence of boron trifluoride etherate.

10

Compounds of formula (IV) and (VI) can be prepared by the condensation of a compound of formula:

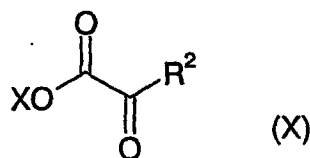


with, respectively, a compound of formula:



15

wherein R^1 is as defined above and X is C_1 - C_6 alkyl; or a compound of formula (X):



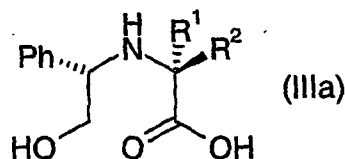
wherein R^2 is as defined above and X is C_1 - C_6 alkyl. The condensation may be carried out under basic, neutral or acidic conditions and generally requires elevated temperatures and/or prolonged reaction times. In a typical procedure, a solution of the compound of formula (VIII) and the compound of formula (IX) or (X), in a suitable solvent, such as trifluoroethanol, is heated at about $80^\circ C$ in the presence of a dehydrating agent such as 4A molecular sieves.

25

Compounds of formula (X), (IX) and (VIII) are either commercially available or easily prepared by standard methods well known to the skilled person, either as a result of common general knowledge (e.g. see 'Comprehensive Organic Transformations' by Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.) or by reference
5 to specific published procedures.

Compounds of formula (I) wherein R^3 and/or R^4 are not H may be prepared from compounds of formula (I) wherein R^3 and/or R^4 are H by simple chemical transformations well known to the skilled man. Suitable conditions for such amide
10 and ester forming reactions may be found in Comprehensive Organic Transformations referenced above.

Alternatively, according to a second process, (B), a compound of formula (I), wherein R^3 and R^4 are H, may be prepared by hydrogenolytic deprotection of a
15 ring-opened compound of formula (IIIa)



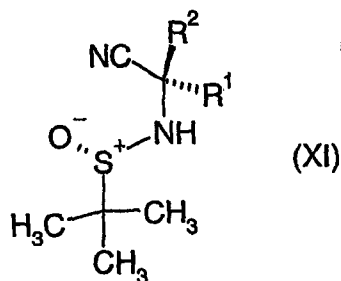
wherein R^1 and R^2 are as defined above. The hydrogenation is typically carried out using a source of hydrogen such as hydrogen gas, cyclohexadiene or ammonium formate (preferably hydrogen gas) and a transition metal catalyst
20 such as a palladium, platinum or rhodium catalyst (preferably a palladium catalyst). An acid, such as hydrochloric or trifluoroacetic acid, may also be used to increase the rate of reaction. In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (IIIa) in a suitable solvent, such as propan-2-ol and water, is treated with palladium on carbon and hydrogenated at about 414 kPa (60 psi).

25

A compound of formula (IIIa) may be prepared by treating an imine of formula (IV) or (VI) with a compound of formula (V) or (VII) followed by treatment with a suitable acid or base. Suitable conditions for such an imine addition reaction are as described above for process (A). In a preferred procedure, a solution of the
30 compound of formula (VI) in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, is first treated with a suitable Grignard reagent of formula (VII) at -78°C in the presence

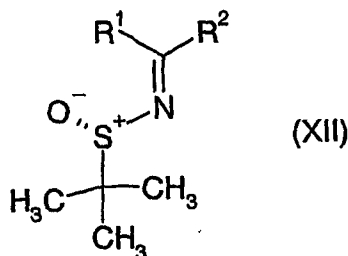
of boron trifluoride tetrahydrofuran complex, followed by treatment with a suitable acid such as aqueous hydrochloric acid.

- According to a third process, (C), a compound of formula (I), wherein R^3 and R^4 are both H, may alternatively be prepared by the hydrolysis of a nitrile of formula (XI):



- wherein R^1 and R^2 are as defined above. The hydrolysis is typically accomplished with acidic or basic catalysis in an aqueous solvent at an elevated temperature.
- 10 In a typical procedure, a solution of the compound of formula (XI) in water is treated with 6 molar hydrochloric acid and heated to about 100°C .

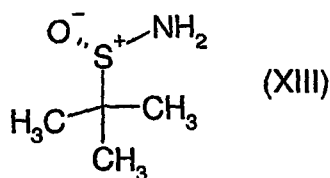
A compound of formula (XI) may be prepared by the addition of cyanide to a compound of formula (XII):



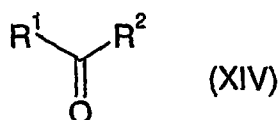
- 15 wherein R^1 and R^2 are as defined above. A preferred source of cyanide for the addition is a compound of formula M^2CN wherein M^2 is a metal cation, optionally bearing other ligands. Most preferred is a dialkylaluminium cyanide such as diethylaluminium cyanide. The reaction is carried out as a solution in a suitable
- 20 inert solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane or diethyl ether. In a preferred procedure a solution of a compound of formula (XII) in a mixture of isopropanol and tetrahydrofuran is treated with diethylaluminium cyanide at a temperature of between -78 and -20°C .

36
36

A compound of formula (XII) may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIII)



with a compound of formula (XIV):

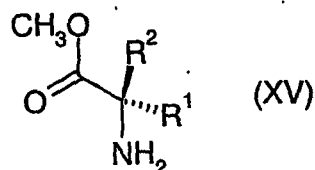


5

wherein R^1 and R^2 are as defined above, under dehydrating conditions. Typically the reaction is catalysed by a Lewis acid (e.g. titanium tetraethoxide). In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (XIII) and the compound of formula (XIV) in a suitable solvent (such as tetrahydrofuran) is treated with titanium tetraethoxide at a temperature of about 50°C.

Compounds of formula (XIII) and (XIV) are either commercially available or easily prepared by standard methods well known to the skilled person, either as a result of common general knowledge (e.g. see 'Comprehensive Organic Transformations' by Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.) or by reference to specific published procedures.

According to a fourth process, (D), a compound of formula (I), wherein R^3 and R^4 are both H, may alternatively be prepared by the hydrolysis of an ester of formula (XV):

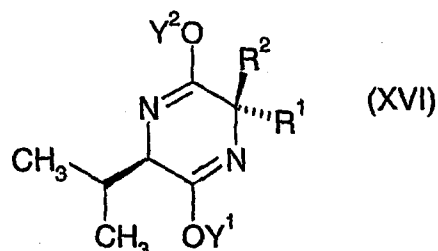


wherein R^1 and R^2 are as defined above. The hydrolysis may be carried out under acidic or basic conditions. In a typical procedure, a solution of a compound of formula (XV) in aqueous hydrochloric acid is heated under reflux for 16 hours.

25

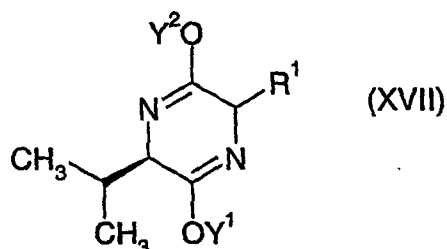
37
37

A compound of formula (XV) may be prepared by the methanolysis of a compound of formula (XVI):



wherein R^1 and R^2 are as defined above and Y^1 and Y^2 are each selected from
5 C_1 - C_6 alkyl. The reaction may be carried out with acid or base catalysis. In a typical procedure, a solution of a compound of formula (XVI) in methanolic hydrochloric acid is stirred at room temperature for about 72 hours.

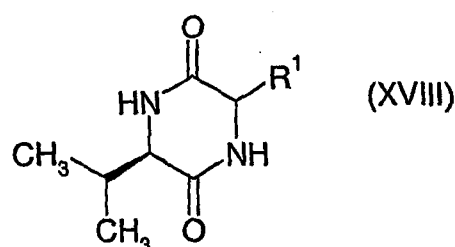
A compound of formula (XVI) may be prepared by the alkylation of a compound
10 of formula (XVII):



wherein R^1 , Y^1 and Y^2 are as defined above, with a compound of formula R^2L^1 , wherein R^2 is as defined above and L^1 is a suitable leaving group. L^1 is preferably halo (particularly bromo), trifluoromethanesulphonate or methanesulphonate.
15 Typically, the compound of formula (XVII) is deprotonated with a base, such as butyl lithium, in an inert solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran, at low temperature (usually in the range -78 to -20°C). A solution of the alkylating agent in an inert solvent is then added. In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (XVII) in tetrahydrofuran is treated with *n*-butyl lithium at
20 -78°C and an excess of the alkylating agent is then added.

A compound of formula (XVII) may be prepared by the double alkylation of a compound of formula (XVIII):

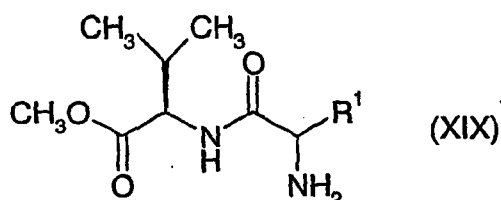
25



wherein R^1 is as defined above. Typically, the compound of formula (XVIII) is deprotonated using a base (e.g. potassium *tert*-butoxide, potassium hexamethyldisilazide or sodium hydride) in an inert solvent, such as tetrahydrofuran or diethyl ether. A suitable alkylating agent, such as an alkyl halide (particularly an alkyl bromide) or an alkyl sulphonate ester (e.g. an alkyl mesylate) is then added at a temperature of from -20°C to room temperature. In a preferred procedure, an excess of trimethoxonium tetrafluoroborate is used as the alkylating agent.

10

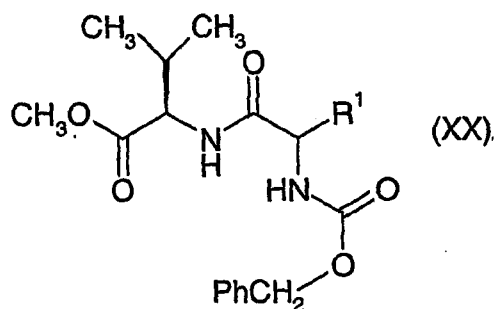
A compound of formula (XVIII) may be prepared by the cyclisation of a compound of formula (XIX):



wherein R^1 is as defined above. In a typical procedure, a solution of a compound of formula (XIX) in a suitable solvent, such as toluene, is heated under reflux.

15

A compound of formula (XIX) may be prepared by the reduction of a compound of formula (XX):



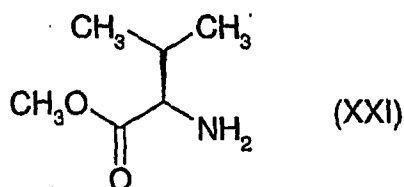
wherein R^1 is as defined above. The reduction is typically accomplished using hydrogen and a hydrogenation catalyst such as a palladium, platinum or rhodium

20

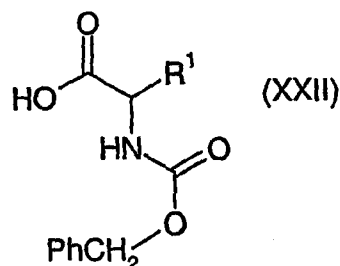
39
39

catalyst. In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (XX) in a suitable solvent, such as aqueous ethanolic hydrochloric acid, is treated with hydrogen at room temperature.

- 5 A compound of formula (XX) may be prepared by coupling an amine of formula (XXI):



with an acid of formula (XXII):

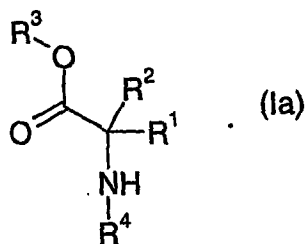


- 10 wherein R¹ is as defined above. The acid is first activated, either by conversion to the corresponding acid chloride or by treatment with a suitable peptide coupling agent. If the acid chloride is used it is preformed and then reacted with the amine as a solution in a suitable inert solvent (such as dichloromethane or tetrahydrofuran) in the presence of a base (such as triethylamine). Alternatively,
- 15 as solution of the acid and the amine in a suitable solvent (such as dichloromethane or tetrahydrofuran) is treated with a base (such as triethylamine) and a coupling agent (such as a carbodiimide).

- 20 Compounds of formula (XXI) and (XXII) are either commercially available or easily prepared by standard methods well known to the skilled person, either as a result of common general knowledge (e.g. see 'Comprehensive Organic Transformations' by Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.) or by reference to specific published procedures.

H0
A0

According to a fifth process, (E), a compound of formula (I), wherein R^3 and R^4 are both H, R^1 and R^5 are not substituted by halo or cyano, and R^2 is methyl, may alternatively be prepared by resolution of a racemic compound of formula (Ia).

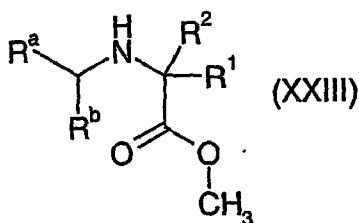


- 5 Resolution may be carried out by a number of methods known to a person skilled in the art, including chiral chromatography, formation of diastereomeric derivatives (such as esters, ethers or salts), or chemical or enzymatic kinetic resolution. Typically, a compound of formula (Ia) is treated with a chiral base or acid in a suitable organic solvent to form diastereomeric salts and separation is
- 10 achieved by crystallisation of the least soluble diastereoisomer. Suitable resolving agents include tartaric acid derivatives, mandelic acid, camphorsulfonic acid, sparteine, alpha-methylbenzylamine, pseudoephedrine and aminoalcohols. Diastereomeric salt resolution may also be used to increase the enantiomeric excess of a non-racemic compound of formula (I).

15

A compound of formula (Ia), wherein R^a is aryl, optionally substituted with amino, (C_1-C_6) alkylamino, hydroxyl, (C_1-C_6) alkoxy, sulfonate, sulphonamide, sulfonyl, trifluoromethyl, nitro, (C_1-C_6) acyl or nitrile, and R^b is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl or R^a , may be prepared from a compound of formula (XXIII) by hydrogenolytic

20 deprotection

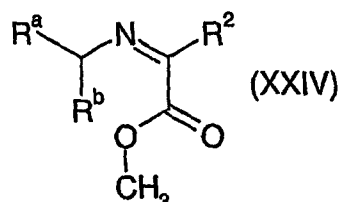


Hydrogenolytic deprotection conditions are as described above for process (A).

- Alternatively, a compound of formula (I) can be prepared from a compound of
- 25 formula (XXIII) by resolution of the compound of formula (XXIII) followed by hydrogenolytic deprotection.

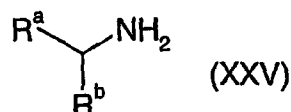
41
DX

A compound of formula (XXIII) may be prepared by treating a compound of formula (XXIV)



- 5 with a compound of formula (VII) as defined above. Suitable conditions for the imine addition reaction are as defined above for process (A). An organomagnesium (Grignard) reagent, wherein M^1 is MgX , X being a halide, is preferred. In a preferred procedure, a solution of the compound of formula (XXIV) in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, is treated with a suitable Grignard
- 10 reagent of formula (VII) at low temperature, typically at a temperature of from 0 to $-78^\circ C$ and in the presence of boron trifluoride etherate or boron trifluoride tetrahydrofuran complex.

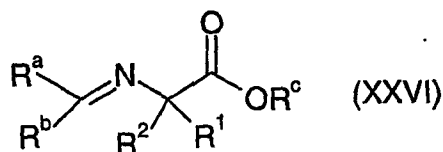
- A compound of formula (XXIV) may be prepared by condensation of an ester
- 15 compound of formula (X), as defined in process (A), with an amine compound of formula (XXV) in the presence of a suitable catalyst.



Conditions are as described for process (A). Compounds of formula (XXV) are commercially available.

20

According to a sixth process (F), a compound of formula (I), wherein R^3 and R^4 are both H, R^1 and R^5 are not substituted by halo or cyano, and R^2 is methyl, may be alternatively prepared by deprotection of a compound of formula (XXVI)



- 25 wherein R^a and R^b are as defined for process (E) and R^c is a suitable chiral ester group, such as menthyl or pseudoephedriny. The deprotection may be carried out

42
AZ

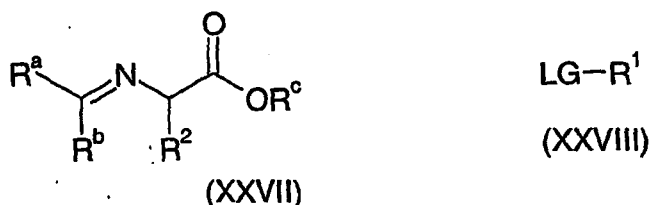
under acidic or basic conditions, typically aqueous hydrochloric acid and diethyl ether or aqueous citric acid and tetrahydrofuran.

- Compounds of formula (XXVI) may be prepared as described in Tetrahedron;
5 Asymmetry, 1992, 3, 591-594 and Tetrahedron Letters, 1982, 23, 4259-4262.

Alternatively, a racemic compound of formula (Ia) may be prepared by an analogous process wherein R^c is an achiral ester group such as C_{1-6} alkyl or benzyl.

10

A compound of formula (XXVI) may be prepared by reaction of a compound of formula (XXVII) with an electrophile of formula (XXVIII) under basic conditions



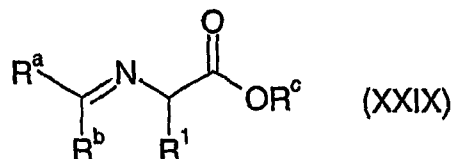
- wherein LG is a suitable leaving group such as Cl, Br, I, or R^dSO_2O wherein R^d is
15 C_1-C_6 alkyl, CF_3 , or aryl optionally substituted with C_1-C_6 alkyl or nitro, preferably Br or trifluoromethanesulfonyl. Additionally, an additive such as potassium iodide may be used to form a more reactive electrophile *in-situ*. Typically the reaction is carried out using an inorganic base such as potassium carbonate or sodium hydroxide, or an organic base such as a phosphazene base, optionally in the
20 presence of a phase transfer catalyst, in an organic solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran or toluene at a temperature of from $-78^\circ C$ to room temperature.

- Compounds of the formula (XXVII) may be prepared as described in
25 Tetrahedron, 2004, 60, 5919-5930 and Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8775-8778.

- A compound of formula (XXVII) may also be prepared by isomerisation of a compound of formula (XXIV) which itself is prepared from an amine compound of
30 formula (XXV) by a process analogous to that described in process (E).

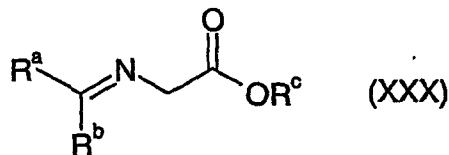
43

Alternatively, a compound of formula (XXVI) may be prepared by methylation of a compound of formula (XXIX)



- 5 Typical conditions comprise treating a compound of formula (XXIX) with a suitable electrophile (e.g. methyl iodide, dimethyl sulfate, trimethyloxonium tetrafluoroborate, or methyl triflate) and an inorganic base, such as potassium carbonate or sodium hydroxide, or an organic base, such as a phosphazene base, optionally in the presence of a phase transfer catalyst, in an organic
- 10 solvent, such as dichloromethane, tetrahydrofuran or toluene, at a temperature of from -78°C to room temperature.

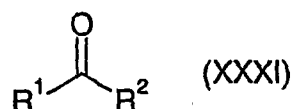
- A compound of formula (XXIX) may be prepared by reaction of a compound of
- 15 formula (XXX) with an electrophile of formula (XXVIII) under basic conditions as described above for process (F).



- Alternatively, compounds of the formula (XXIX) may be prepared as described in Tetrahedron, 2004, 60, 5919-5930 and Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8775-
- 20 8778.

Compounds of the formula (XXX) may be prepared as described in J. Org. Chem, 1982, 47, 2663-2666.

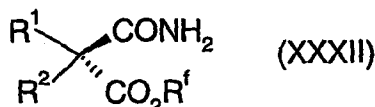
- 25 According to a seventh process (G), a racemic compound of formula (Ia) wherein R³ and R⁴ are both H, R¹ and R⁵ are not substituted by halo or cyano, and R² is methyl, may be alternatively prepared by condensation of a compound of formula (XXXI) with an ammonium source or amine and a cyanide source, followed by hydrolysis of the resulting aminonitrile or hydantoin.



The condensation may be carried out using an ammonia source such as ammonium acetate or ammonium carbonate, or an amine R^6NH_2 , wherein R^6 is C_1-C_6 alkyl, benzyl, or aryl optionally substituted with amino, $(C_1-C_6$ alkyl)amino, hydroxyl, C_1-C_6 alkoxy, sulfonate, sulfonamido, sulfonyl, CF_3 , nitro, C_1-C_6 acyl or nitrile, and an acyl anion equivalent such as a cyanide salt. Typical conditions for hydrolysis comprise treating the resulting aminonitrile or hydantoin with either acid or base in an aqueous solvent system. Typically the aminonitrile or hydantoin is treated with aqueous hydrochloric, hydrobromic, sulphuric or phosphoric acid, or aqueous potassium hydroxide or sodium hydroxide containing 6 to 12% hydrogen peroxide, at a temperature of from room temperature to $100^\circ C$.

Alternatively, the condensation step may be carried out either on the ketone or on a suitable ketone derivative such as a phosphinylimine in the presence of a chiral catalyst (such as a lanthanide-BINOL derived catalyst or a cyclohexyldiamine derived catalyst) or a chiral ketone derivative of the compound of formula (XXXI), such as a chiral imine, or sulfinylimine, may be used to provide a compound of formula (I) in a stereoselective manner.

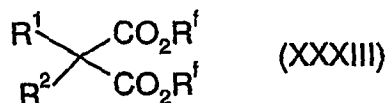
According to an eighth process, (H), a compound of formula (I) wherein R^3 and R^4 are both H, R^1 and R^5 are not substituted by halo or cyano, and R^2 is methyl, may be alternatively prepared by Hoffmann rearrangement of a compound of formula (XXXII)



wherein R^f is H, C_1-C_{10} alkyl, benzyl or substituted benzyl. The Hoffmann rearrangement is suitably carried out using sodium hypobromite or a mixture of aqueous sodium hydroxide and bromine. Alternatively, phenyliodosylbis(triflate) in a mixture of acetonitrile and water at room temperature will effect this transformation.

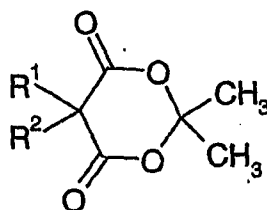
45
25

A compound of formula (XXXII) may be prepared by desymmetrisation of a compound of formula (XXXIII)



wherein R^f is as defined above

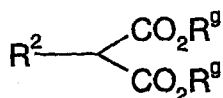
5 or a compound of formula (XXXV)



(XXXV)

by selective reaction of one of the ester groups with ammonia or an ammonia source such as ammonium chloride, or a suitably protected amine followed by
10 deprotection. Alternatively, the desymmetrisation may be effected by hydrolysis of one of the ester groups to the carboxylic acid followed by amide coupling (for example using 1,1'-carbonyl diimidazole and ammonia in acetonitrile at room temperature) to give a compound of formula (XXXII) (see Angewandte Chemie, International Edition (2004), 43(47), 6493-6496). The desymmetrisation may be
15 carried out either using an enzyme (for example a lipase such as pig liver esterase or *Candida Antarctica* in an aqueous or ammonia based solvent system) or chemically (for example using alpha-methyl benzylamine followed by hydrogenolysis using palladium on carbon and hydrogen in an alcoholic solvent at room temperature or above, or using a chiral catalyst and a suitable amine or
20 ammonia source).

Compounds of formula (XXXIII) and (XXXV) can be prepared from commercially available compounds of formula (XXXIV) by reaction with suitable electrophiles of formula (XXVIII) under basic conditions as described in procedure F

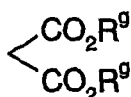


(XXXIV)

46
26

wherein R^9 is H, C_1 - C_{10} alkyl, benzyl or substituted benzyl, or the two R^9 groups taken together are $C(CH_3)_2$.

Alternatively, compounds of formula (XXXIII) and (XXXV) can be prepared from
5 commercially available compounds of formula (XXXVI)

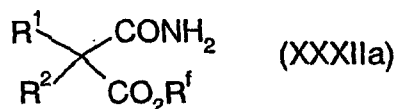


(XXXVI)

wherein R^9 is as defined above, by reaction with suitable electrophiles of formula (XXVIII) under basic conditions followed by methylation with a suitable reagent as described in procedure F.

10

Alternatively, a compound of formula (Ia) can be prepared by Hoffman rearrangement of a compound (XXXIIa)



wherein R^f is as defined above. Conditions are as described for process (H)
15 above.

Racemic compounds of formula (XXXIIa) can be prepared from compounds of formula (XXXIII) or (XXXV) using the conditions described for process (H) above, but in the absence of an enantioselective catalyst or chiral reagent.

20

Compounds of formula (I) can also be prepared by using the reactions described above to construct a compound wherein R^1 or R^2 are partially formed and then completing the synthesis by functional group manipulation. For instance, a group may be carried through the synthesis in a protected form and deprotected in a
25 final step. Suitable protecting groups are described in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Greene and Peter Wuts (third edition, 1999, John Wiley and Sons). Suitable functional group transformations are described in 'Comprehensive Organic Transformations' by Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.).

30

47 47

Compounds of formula (I) may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this
5 purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of formula (I) or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in
10 association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than a compound of formula (I). The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

15

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of formula (I) and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack
20 Publishing Company, 1995).

A compound of formula (I) may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound
25 enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, powders, lozenges (including liquid-filled lozenges), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solutions,
30 liposomes, films, ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene

HB
40

glycol, methylcellulose or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

- 5 A compound of formula (I) may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

- For tablet dosage forms, depending on dose, a compound of formula (I) may
10 make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the compound of formula (I), tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium
carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone,
15 polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

- 20 Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (as, for example, the monohydrate, spray-dried
25 monohydrate or anhydrous form), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

- Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc.
30 When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

49
29

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the

5 tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

10 Exemplary tablets contain up to about 80% of a compound of formula (I), from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

15 Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

20

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

25 Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the

30 formulation may perform more than one function.

A compound of formula (I) for use in a film may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble

50
50

compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, a compound of formula (I) may be used in the form of multiparticulate beads.

- 5 The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

- Other possible ingredients in such a film include anti-oxidants, colorants,
10 flavourings, flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

- Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative
15 drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

- Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate
20 and/or modified release. Modified release formulations include delayed, sustained, pulsed, controlled, targeted and programmed release formulations.

- Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release
25 technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO-A-00/35298.

- 30 A compound of formula (I) may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable routes for such parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous delivery. Suitable means for parenteral administration include

41
EX

needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

5 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably at a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

10 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of a compound of formula (I) used in the preparation of a parenteral
15 formulation may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed,
20 sustained, pulsed, controlled, targeted and programmed release formulations. Thus, a compound of formula (I) may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and poly(*D*-lactic-co-glycolic)acid (PGLA) microspheres.

25

A compound of formula (I) may also be administered topically to the skin or mucosa, i.e. dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres,
30 bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerol, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

52
BX

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

5

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed, sustained, pulsed, controlled, targeted and programmed release formulations.

- 10 A compound of formula (I) can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an
- 15 atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.
- 20 The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of a compound of formula (I) comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.
- 25 Prior to use in a dry powder or suspension formulation, a drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form
- 30 nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of formula (I), a suitable powder base such

53

as lactose or starch and a performance modifier such as *Heucine*, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

5

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of a compound of formula (I) per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile
10 water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations intended for
15 inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed, sustained, pulsed, controlled, targeted and
20 programmed release formulations.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff". The
25 overall daily dose will be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

A compound of formula (I) may be administered rectally or vaginally, e.g. in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional
30 suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed, sustained, pulsed, controlled, targeted and programmed release formulations.

54
84

A compound of formula (I) may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed, sustained, pulsed, controlled, targeted, or programmed release formulations.

A compound of formula (I) may be combined with a soluble macromolecular entity, such as a cyclodextrin or a suitable derivative thereof or a polyethylene glycol-containing polymer, in order to improve its solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

For administration to human patients, the total daily dose of a compound of formula (I) is typically in the range of from 1 mg to 1000 mg depending, of course, on the mode of administration and the potency of the selected

compound. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

- 5 These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references
10 to curative, palliative and prophylactic treatment.

The biological activity of the alpha-2-delta ligands of the invention may be measured in a radioligand binding assay using [³H]gabapentin and the $\alpha_2\delta$ subunit derived from porcine brain tissue based on the method given in *J. Biol.*
15 *Chem.*, 1996, 271(10), 5768-5776). This assay is reproduced below.

[³H]Gabapentin binding assay

Preparation of brain membranes

- 20 All solutions were maintained at 4°C throughout. Pig brain cortex (up to 50 g) (fresh or frozen) was homogenised in 10 volumes of Buffer A (0.32 M Sucrose/1 mM EDTA/1 mM EGTA/10 mM Hepes/KOH, pH 7.4) by six strokes of a glass/teflon homogeniser at 600 r.p.m. After removal of the 1000 g x 10 minute pellet, the supernatant was centrifuged at 40,000 g for 20 minutes and the
25 resulting pellet was resuspended in 10 volumes of Buffer B (1 mM EDTA/1 mM EGTA/10 mM Hepes/KOH, pH 7.4). Following 30 minutes of continuous stirring, membranes were pelleted as above twice more by centrifugation with Buffer B, before a final re-suspension in approximately 3 volumes of storage buffer (1.25 mM EDTA/1.25 mM EGTA/25% Glycerol/12.5 mM Hepes/KOH, pH 7.4) to give a
30 concentration of about 3 milligrams of protein per millilitre. Aliquots were stored at -80°C until required.

Binding assay protocol:

46
E6

Binding of [^{3} H]gabapentin to pig cerebral cortex membranes was carried out at 22°C in 10 mM Hepes/KOH, pH 7.4 for 60 minutes. Non-specific binding (nsb) was defined as the binding obtained in the presence of 10 μ M pregabalin. An assay volume of 250 μ l was employed, comprising 200 μ l of membranes, 25 μ l test
5 compound/buffer/nsb, 25 μ l [^{3} H]gabapentin (final assay concentration ~10 nM). Separation of unbound radioligand was effected by rapid filtration under vacuum through cold 50 mM Tris/HCl, pH 7.4-dipped GF/B unfilter plates, using 2 x 1 ml of cold 50 mM Tris/HCl, pH 7.4. Plates were left to dry before addition of 50 μ l/well microscint-40 and the amount of radioactivity bound determined using a
10 TopCount scintillation counter. Results may be expressed as an IC₅₀ in terms of μ M or nM.

All the Examples described below were tested in this alpha-2-delta assay and were found to have a binding affinity (IC₅₀) of 1 μ M or less. For instance, (2S)-2-
15 amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid (Example 1) had a binding affinity of 21 nM.

An alpha-2-delta receptor ligand may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other pharmacologically active compounds, particularly in the treatment of pain. For example, an alpha-2-
20 delta receptor ligand, particularly a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from:

- 25 • an opioid analgesic, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmefene, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine or pentazocine;
- 30 • a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), e.g. aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid,

57
57

mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulindac, tolmetin or zomepirac;

- 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 orphenadine;
- an NMDA receptor antagonist, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) or its metabolite dextrorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrroloquinoline quinone or cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid;
- an alpha-adrenergic, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine 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 or valproate;
- a tachykinin (NK) antagonist, particularly an NK-3, NK-2 or NK-1 antagonist, e.g. (α R,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]naphthridine-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), lanepitant, dapitant or 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenyl-piperidine (2S,3S);

40
50

- a muscarinic antagonist, e.g. oxybutin, tolterodine, propiverine, trospium chloride or darifenacin;
- a selective COX-2 inhibitor, e.g. celecoxib, rofecoxib or valdecoxib;
- a non-selective COX inhibitor (preferably with GI protection), e.g. nitroflurbiprofen (HCT-1026);
- 5 • a coal-tar analgesic, in particular paracetamol;
- a neuroleptic such as droperidol;
- a vanilloid receptor agonist (e.g. resiniferatoxin) or antagonist (e.g. capsazepine);
- 10 • a beta-adrenergic such as propranolol;
- a local anaesthetic such as mexiletine;
- 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;
- 15 • a cholinergic (nicotinic) analgesic;
- Tramadol (trade mark);
- a PDEV inhibitor, such as sildenafil, vardenafil, tadalafil, 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, 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-ethylpiperazine, or N-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(N-ethyl-N-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide;
- 20 • a cannabinoid;
- 25 • metabotropic glutamate subtype 1 receptor (mGluR1) antagonist;
- a serotonin reuptake inhibitor such as sertraline;
- a noradrenaline reuptake inhibitor, especially a selective noradrenaline reuptake inhibitor such as (S,S)-reboxetine;
- 30 • an inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor such as S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine or (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;
- an acetylcholine esterase inhibitor such as donepezil;

59
SA

- a dopamine type 2 (D2) antagonist such as ziprazidone;
- an 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-[(1*S*)-1-({[5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl}amino)ethyl]benzoic acid;

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Where a combination of active compounds is to be administered, two or more pharmaceutical compositions may conveniently be combined in the form of a kit suitable for co-administration of the compositions.

Such a kit comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains an alpha-2-delta receptor antagonist, particularly a compound of formula (I), and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

Such a kit is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral formulations, for administering separate compositions at different dosage intervals, or for titrating separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

It will be appreciated that what the invention provides, and what will be claimed, is as follows:

- (i) a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;

- 60
80
- (iii) a pharmaceutical composition including a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient;
 - (iv) a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for use as a medicament;
 - (v) the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament to treat a disease for which an alpha-2-delta receptor ligand is indicated;
 - (vi) the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of pain;
 - (vii) a method of treatment of a mammal, including a human being, with an alpha-2-delta receptor ligand, including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
 - (viii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat pain, including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
 - (ix) certain novel intermediates disclosed herein; and
 - (x) a combination of a compound of formula (I) or (II) and one or more further pharmacologically active compounds.

The following Examples illustrate the preparation of compounds of formula (I).

25

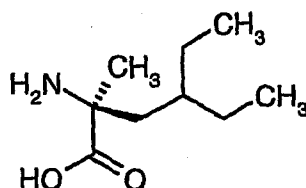
¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The mass spectra (MS) were recorded using either
30 electrospray ionisation (ESI) or atmospheric pressure chemical ionisation (APCI). The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; D₆-DMSO, deuterodimethylsulphoxide; CD₃OD, deuteromethanol; THF, tetrahydrofuran. 'Ammonia' refers to a concentrated

61
6X

solution of ammonia in water possessing a specific gravity of 0.88. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate. Microwave radiation was performed using machines with a power range of 15 to 300W at 2.45GHz, the actual power supplied varying during the course of the reaction to maintain a constant temperature. LCMS indicates liquid chromatography mass spectrometry (R_t = retention time).

10 Example 1

(2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid



Method A

Pearlman's catalyst (0.15g) was added to a solution of (3S,5S)-3-(2-ethylbutyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one (0.15g, 0.54mmol, Preparation 1) in ethanol (5ml) and 1 molar aqueous hydrochloric acid (1ml). The reaction was stirred under hydrogen gas (414 kPa, 60psi) at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was filtered through arbocel and washed with ethanol (20ml). The liquor was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane (50ml) and water (20ml). The organic layer was removed and the aqueous phase was extracted with more dichloromethane (50ml). The aqueous phase was evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. The material was purified by ion exchange chromatography on Dowex 50 WX8 resin, eluting with 0.88 aqueous ammonia:water (2:98 to 14:86) to give the title compound as a white crystalline solid (30mg).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.83-0.89 (m, 6H), 1.29-1.43 (m, 8H), 1.58-1.62 (dd, 1H), 1.81-1.86 (dd, 1H).

LRMS (ESI): m/z 174 [M+H⁺], 172 [M-H⁻].

30 Method B

62
52

20 wt% Palladium hydroxide on carbon (1.0g; 50 wt% water wet) was added to a suspension of 4-ethyl-2-(2-hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-2-methyl-hexanoic acid (Preparation 10, 10.0g; 34.0 mmol) in propan-2-ol and water (4:1; 200 ml). The vessel was purged three times with nitrogen then hydrogen before the suspension was then stirred under a hydrogen gas atmosphere (60 psi) at 80 °C for 4 hours. The resultant solution was then filtered through Arbocel® and washed with propan-2-ol and water (4:1; 20 ml). Propan-2-ol and water (4:1; 100 ml) was added and then distilled under reduced pressure collecting 260 ml of solvent. A further portion of propan-2-ol (100 ml) was added and a further 100 ml of solvent was removed by distillation under reduced pressure. A third portion of propan-2-ol (100 ml) was added and a further 40 ml of solvent removed by distillation under reduced pressure. A viscous white slurry was then observed which was cooled to 22 °C. The resultant slurry was stirred at 22 °C for 30 minutes and the solid then isolated by filtration. The filter cake was washed with propan-2-ol (20 ml) and dried at 45 °C under vacuum overnight to give the title compound (3.5 g crude weight, 98% purity, 20.2 mmol, 60% yield); ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ: 0.86 (6H, q), 1.28 – 1.40 (5H, m), 1.44 (3H, s), 1.57-1.63 (1H, dd), 1.80-1.87 (1H, dd).

20 Example 1.1

(2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid benzene sulphonic acid salt

A solution of benzene sulphonic acid (9.5g) in acetonitrile (50ml) was added to a suspension of (2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid (10g, 0.057mol, Example 1) in acetonitrile (175ml) and the mixture heated until dissolved. The solution was filtered whilst hot and allowed to cool overnight to give the title compound as fine white needles, (16.5g, 86%)

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.87(m, 6H), 1.36(m, 4H), 1.41(m, 1H), 1.54(m, 3H), 1.75(m, 1H), 1.88(m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.83(m, 2H) , 4 exchangeable not seen.

30

Example 1.2

(2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid p-toluenesulphonate salt

63

~~62~~

A solution of p-toluene sulphonic acid (54mg, 0.28mmol) in acetonitrile (1ml) was added to a suspension of (2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid (50mg, 0.28mmol, Example 1) in acetonitrile (1ml) and the mixture heated until dissolved. The solution was filtered whilst hot and allowed to cool overnight to give the title compound as fine white needles, (69mg, 70%)

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.88(m, 6H), 1.36(m, 5H), 1.54(s, 3H), 1.75(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.36(s, 3H), 7.22(d, 2H), 7.70(d, 2H), 4 exchangeable not seen.

10 Example 1.3

(2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid hydrochloride salt

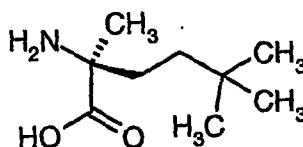
A solution of HCl in methanol was prepared by cautiously adding acetyl chloride (0.04ml) to methanol (1ml). The cooled solution was added to a suspension of (2S)-2-Amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid (100mg, 0.56mmol, Example 1) in methanol (1ml) and the mixture warmed until dissolved, then evaporated under reduced pressure. The resulting hydrochloride salt was recrystallised from methanol/ acetonitrile to give a white solid (63mg, 52%)

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.87(m, 6H), 1.36(m, 4H), 1.43(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.75(m, 1H), 1.90(m, 1H), 4 exchangeable not seen

20

Example 2

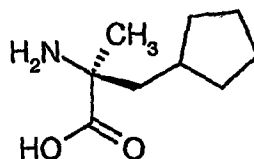
2,5,5-Trimethyl-L-norleucine



The title compound was prepared according to the procedure outlined in Example 1 from (3S,5S)-3-(3,3-dimethylbutyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one (0.394g, 1.43mmol, Preparation 2). The product (0.138g) was obtained as a white crystalline solid.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.91(s, 9H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H).

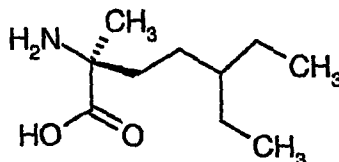
30 LRMS (ESI): m/z 174 [M+H⁺], 172 [M-H⁻].

64
SA**Example 3****(2S)-2-Amino-3-cyclopentyl-2-methylpropanoic acid**

- The title compound was prepared according to the procedure outlined in Example 1 from (3S,5S)-3-(cyclopentylmethyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one (0.426g, 1.56mmol, Preparation 3). The product (0.157g) was obtained as a white crystalline solid.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.08-1.22 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.48-1.68 (m, 4H), 1.74-2.00 (m, 5H).

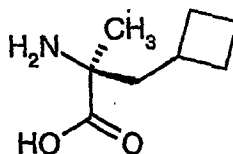
- 10 LRMS (ESI): m/z 174 [M+H⁺], 172 [M-H⁻].

Example 4**(2S)-2-Amino-5-ethyl-2-methylheptanoic acid**

- 15 The title compound was prepared according to the procedure outlined in Example 1 from (3S,5S)-3-(3-ethylpentyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one (Preparation 4). The product was obtained as a white crystalline solid.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.85-0.92 (m, 6H), 1.16-1.48 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.72-1.99 (m, 2H).

- 20 LRMS (ESI): m/z 188 [M+H⁺], 186 [M-H⁻].

Example 5**(2S)-2-Amino-3-cyclobutyl-2-methylpropanoic acid**

- 25 Pearlman's catalyst (0.5g) was added to a solution of (3S,5S)-3-(cyclobutylmethyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one (0.445g, 1.7mmol,

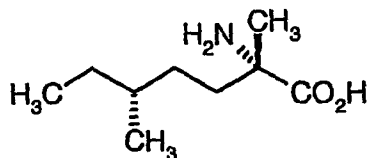
Preparation 5) in ethanol (15ml), water (2ml) and trifluoroacetic acid (0.5ml). The reaction was stirred under hydrogen gas (414 kPa, 60psi) at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and washed with ethanol (20ml). The liquor was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane (50ml) and water (50ml). The organic layer was removed and the aqueous phase was extracted with more dichloromethane (50ml). The water layer was evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. The product was purified by ion exchange chromatography on Dowex 50 WX8 resin, eluting with 0.88 aqueous ammonia:water (2:98 to 14:86) to give the title compound (0.034g) as a white solid.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.40 (s, 3H), 1.69-1.84 (m, 6H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 1H).

LRMS (ESI): m/z 158 [M+H⁺], 156 [M-H⁻].

Example 6

(2S,5R)-2-Amino-2,5-dimethylheptanoic acid

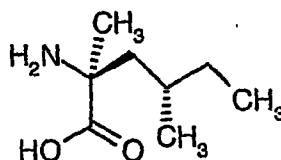


A solution of the compound of Preparation 8 (1.10g) in dioxane (3ml) and 6N aqueous hydrochloric acid (15ml) was heated under reflux for 16 hours. The solution was then allowed to cool to room temperature, the solvent was evaporated and the residue was redissolved in 2ml of water. A column of DOWEX-50X8-200 (25g) was washed with 250ml of deionised water. The crude product was then loaded and the column was eluted with 250ml of deionised water and then 250ml of 10% aqueous ammonia. The basic fractions were evaporated to give the title compound (0.18g) as a white solid.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.89 (6H, m), 1.08-1.24 (2H, m), 1.26-1.49 (6H, m), 1.56-1.65 (1H, m), 1.87-1.96 (1H, m).

LRMS (APCI): m/z 174 [M+H⁺].

Example 7

66
88(4S)-2,4-Dimethyl-L-norleucine

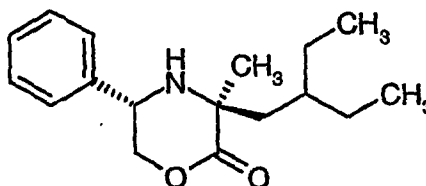
The title compound was prepared according to the procedure outlined in Example 1 from (3S,5S)-3-methyl-3-[(2S)-2-methylbutyl]-5-phenylmorpholin-2-one (0.586g, 2.24mmol, Preparation 9). The product (0.018g) was obtained as a white crystalline solid.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.90-0.92 (m, 3H), 0.94-0.95 (m, 3H), 1.17-1.40 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.50-1.58 (bs, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 1H).

LRMS (ESI): m/z 262 [M+H⁺].

10

The following preparations show how intermediates used in the preparation of the Examples described above may themselves be synthesised.

Preparation 115 (3S,5S)-3-(2-Ethylbutyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one

Boron trifluoride etherate (5.85ml, 46mmol) was added slowly to a solution of (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (4.35g, 23mmol, see WO-A-02/051983) in tetrahydrofuran at -78°C. The solution was stirred for 50 minutes and then a solution of the Grignard reagent prepared from 3-(bromomethyl)pentane (10.9g, 66mmol) and magnesium turnings (2.5g, 99mmol) in ether (250ml) was added over 40 minutes. The reaction mixture was stirred for 25 a further 75 minutes at -78°C then allowed to warm to -20°C and quenched with saturated aqueous ammonium chloride (100ml). More tetrahydrofuran (100ml) was added and the organic layer was separated from the aqueous layer. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution

67
67

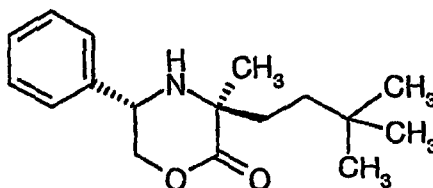
gradient of pentane to pentane:ether (30:70) to afford the title compound as a white solid (3.21g).

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.79 (q, 6H), 1.26-1.35 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.63 (dd, 1H), 1.91 (dd, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 5H).

5 LRMS (ESI): m/z 276 [M+H⁺].

Preparation 2

(3S,5S)-3-(3,3-Dimethylbutyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one



- 10 A suspension of Rieke Magnesium (343mg, 14.1mmol) in tetrahydrofuran (13.7ml) was added to a solution of 1-iodo-3,3-dimethylbutane in diethylether (50ml) over a period of twenty minutes and the reaction was stirred for 40 minutes at room temperature. The Grignard reagent solution and (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (1g, 5.28mmol, see WO-A-02/051983) were used according to the method of Preparation 1 to generate the title compound. The total amount of compound synthesised was 0.394g.

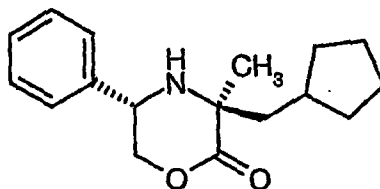
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.91 (s, 9H), 1.13-1.31 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.67-1.77 (bs, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 4.31-4.43 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H).

LRMS (ESI): m/z 276 [M+H⁺].

20

Preparation 3

(3S,5S)-3-(Cyclopentylmethyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one



- 25 The compound was prepared according to the procedure outlined in Preparation 1 using (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (1g, 5.28mmol, see WO-A-02/051983) and (iodomethyl)cyclopentane. The total amount of compound synthesised was 0.426g.

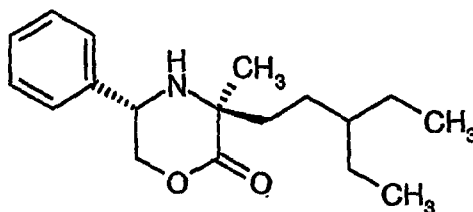
68
~~68~~

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.12-1.22 (m, 2H), 1.43-1.65 (m, 8H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 4.23-4.42 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 5H).

LRMS (ESI): m/z 274 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 Preparation 4

(3S,5S)-3-(3-Ethylpentyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one



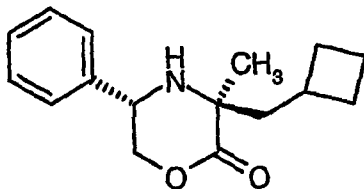
The title compound was prepared from (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (0.454g, 2.39mmol, see WO-A-02/051983) and 1-bromo-3-ethylpentane (see *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 201-205) according to the procedure outlined in Preparation 1. The total amount of compound synthesised was 0.07g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.91 (s, 9H), 1.13-1.31 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.67-1.77 (bs, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 4.31-4.43 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H).

LRMS (ESI): m/z 276 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparation 5

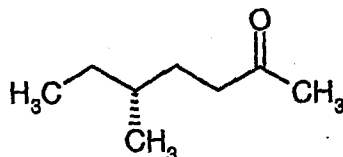
(3S,5S)-3-(Cyclobutylmethyl)-3-methyl-5-phenylmorpholin-2-one



The title compound was prepared from (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (1g, 5.28mmol, see WO-A-02/051983) and (bromomethyl)cyclobutane according to the procedure outlined in Preparation 1. The total amount of compound synthesised was 0.445g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (s, 3H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H).

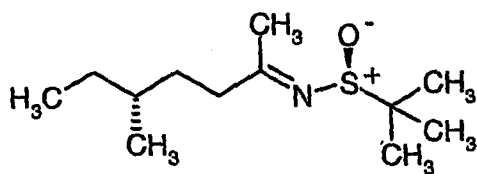
LRMS (ESI): m/z 260 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

69
69**Preparation 6****(5R)-5-Methylheptan-2-one**

- 5 Dicyclohexyl carbodiimide (9.51g, 46.1mmol), N,N'-dimethyl-4-aminopyridine (1.13g, 9.2mmol) and triethylamine (6.4ml, 46.1mmol) were added to a solution of Meldrum's acid (6.64g, 46.1mmol) in dichloromethane (150ml). (4R)-4-Methylhexanoic acid (6g, 46.1mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered and the solid was washed with
- 10 dichloromethane (2 x 100ml). The filtrate and washings were combined and evaporated under reduced pressure to give an orange oil. Acetic acid (50ml) and water (50ml) were added and the reaction was heated under reflux overnight. After the solution had cooled to room temperature it was extracted with pentane (100ml). The organic extract was dried (MgSO₄) and evaporated to give a residue
- 15 that was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane to pentane:diethyl ether 19:1 to give the title compound (2.8g) as a pale yellow oil.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.82-0.88 (6H, m), 1.07-1.19 (1H, m), 1.25-1.41 (3H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.34-2.47 (2H, m).

20

Preparation 7**N-[(1E,4R)-1,4-dimethylhexylidenel]-(S)-2-methylpropane-2-sulfinamide**

- A solution of (5R)-5-methylheptan-2-one (3g, 23.4mmol) in tetrahydrofuran
- 25 (10ml) was added to a solution of (S)-2-methylpropane-2-sulfinamide and titanium tetraethoxide (9.8ml, 46.8mmol) in tetrahydrofuran. The solution was stirred at 50°C for 20 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate (50ml) and then poured into brine (100ml).

70
~~20~~

The layers were stirred vigorously for 2 minutes and then filtered. The organic layer was separated from the aqueous layer and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of 1:9 ethyl acetate: pentane then 3:17 ethyl acetate:pentane. This gave the title compound as a pale yellow oil (3.6g).

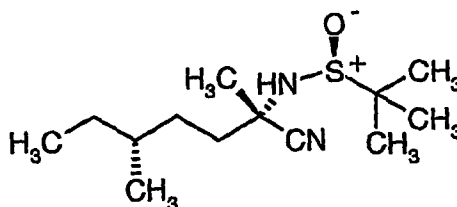
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.82-0.91 (6H, m), 1.10-1.23 (10H, m), 1.29-1.43 (3H, m), 1.54-1.65 (1H, m), 2.15 (0.6H, s), 2.30 (2.4H, s), 2.32-2.72 (2H, m).

LRMS : m/z ESI 232 [M+H⁺].

10

Preparation 8

N-[(1S,4R)-1-cyano-1,4-dimethylhexyl]-2-methylpropane-(S)-2-sulfonamide

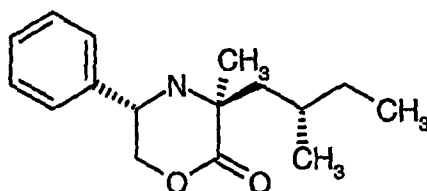


Isopropanol (0.63ml, 8.2mmol) was added to a mixture of a 1 molar solution of diethylaluminium cyanide in toluene (12.3ml) and tetrahydrofuran (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 10 min and then cooled to -78°C. A solution of the compound of Preparation 7 (1.9g, 8.2mmol) in tetrahydrofuran (20ml) was added dropwise over 2 minutes. The reaction was then stirred at -78°C for 5 minutes and at room temperature for 90 minutes. The reaction mixture was then cooled to -20°C and poured onto a vigorously stirred mixture of ethyl acetate (100ml) and water (100ml). The mixture was filtered through Arbocel® and the ethyl acetate layer was separated and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of 1:4 ethyl acetate: pentane then 3:7 ethyl acetate:pentane. This gave the title compound as a white solid (1.10g).

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.86-0.93 (6H, m), 1.13-1.26 (10H, m), 1.29-1.44 (3H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.64 (3H, s), 1.81-1.98 (2H, m), 3.41 (1H, s).

LRMS (APCI): m/z 259 [M+H⁺].

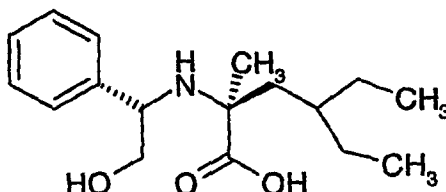
30

71
X**Preparation 9**(3S,5S)-3-Methyl-3-[(2S)-2-methylbutyl]-5-phenylmorpholin-2-one

The title compound was prepared from (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one (1g, 5.28mmol, see WO-A-02/051983) and (2S)-1-iodo-2-methylbutane according to the procedure outlined in Preparation 1. The total amount of compound synthesised was 0.586g.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.85-0.88 (m, 3H), 0.94-0.96 (m, 3H), 1.17-1.40 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.60 (bs, 1H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 4.22-4.42 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 5H).

LRMS (ESI): m/z [M+H⁺].

Preparation 104-Ethyl-2-(2-hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-2-methyl-hexanoic acid

15

To a solution of (5S)-3-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-2-one (5 g, 26.4 mmol, see WO-A-02/051983) in anhydrous 2-methyltetrahydrofuran (50 ml) was added boron trifluoride tetrahydrofuran complex (5.8 ml, 52.8 mmol) with stirring under nitrogen at -78°C. The resultant solution was then stirred at -78 °C for 1 hour. (2-Ethylbutyl)magnesium bromide as a solution in tetrahydrofuran (170 ml, 0.16 M, 27.7 mmol) was then added maintaining the temperature below -60 °C during the addition. The resultant solution was stirred at -78 °C for a further 2 hours. Acetic acid (0.6 ml 10.6 mmol) was then added and the solution warmed to 22 °C. Saturated aqueous ammonium chloride (50 ml) was then added followed by water (100 ml). The phases were separated and the organic phase retained. The resultant solution was then distilled to dryness under vacuum. Toluene (75 ml) was then added and the organic solution was washed

25

72

~~XX~~

with water (25 ml) then saturated aqueous sodium chloride solution (25 ml) and the phases separated and the organic phase retained. Aqueous hydrochloric acid (100 ml, 1.5 M) was then added and the resultant biphasic mixture warmed to 30 °C and stirred for 2 hours. The phases were separated and the aqueous phase

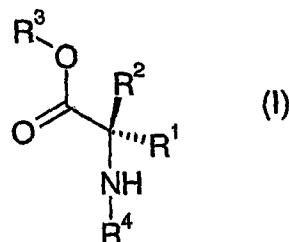
5 retained. Aqueous sodium hydroxide (47%w/w, 6 ml then 2M, 16 ml) was then added to give a pH of 5 by pH paper. The resultant slurry was stirred at 22 °C for 30 minutes and the solid was then isolated by filtration. The filter cake was washed with water (25 ml) and dried at 60 °C overnight under vacuum to give the title compound (4.1 g crude weight, 95% purity, 14.0 mmol, 53% yield): mp 149

10 °C; ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ: 0.83 (3H, t), 0.90 (3H, t) 1.06 (3H, s), 1.31-1.54 (5H, m) 1.73 (2H, d), 4.40 (1 H, t), 7.46-7.50 (5 H, m); LRMS (ES): m/z 293 [M]⁺.

73

Claims

1. A method of treating pain in a mammal, including a human being, including administering to said mammal an effective amount of a compound of formula



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

- R^1 is C_1 - C_6 alkyl, said C_1 - C_6 alkyl being optionally substituted by one or more halo, $-R^5$, $-OR^5$ or $-SR^5$ groups;

R^2 is methyl, optionally substituted by one or more fluoro groups;

- R^3 is H, (C_1 - C_6 alkyl), aryl, indanyl or (C_1 - C_6 alkyl)oxycarbonyloxy(C_1 - C_6 alkyl);

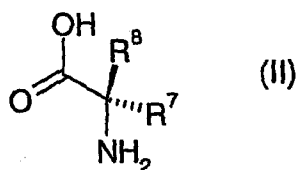
R^4 is H, (C_1 - C_6 alkyl) $C(O)-$, aryl $C(O)-$, or a natural α -amino acid residue linked through its carboxyl group to form an amide;

- R^5 is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl or aryl;

aryl is phenyl or naphthyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from halo, $-NR^6R^6$, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy and cyano; and

- R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_8 cycloalkyl.

2. A compound of formula (II):

7H
7A

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R⁷ is:

- 5 (a) branched C₆-C₁₀ alkyl, other than 4-methylpent-1-yl and 1-methylpent-1-yl;
- (b) C₂-C₆ alkyl substituted by one or more fluoro groups, other than 1-fluoroeth-1-yl, heptafluoropropyl, 2,2-difluoromethyleth-1-yl, pentafluoroethyl, 2-fluoroeth-1-yl, 2-fluoropent-1-yl and 2-fluoro-3-methylbut-1-yl;
- 10 (c) C₁-C₆ alkyl substituted by one C₃-C₈ cycloalkyl group, other than cyclohexylmethyl;
- (d) ethyl substituted by one aryl group, other than where aryl is phenyl or phenyl substituted by an -NH₂, iodo or methoxy group (regardless of other substitution);
- 15 (e) C₃-C₄ alkyl substituted by aryl, other than where aryl is phenyl, 3,4-dihydroxyphenyl or 3,4-dimethoxyphenyl;
- (f) C₅-C₆ alkyl substituted by aryl;
- (g) C₁-C₂ alkyl substituted by C₅-C₆ alkoxy;
- 20 (h) C₃-C₆ alkyl substituted by C₁-C₆ alkoxy;
- (i) C₁-C₆ alkyl substituted by C₃-C₈ cycloalkyloxy;
- (j) C₁-C₆ alkyl substituted by aryloxy, other than (2-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-chlorophenyl)oxymethyl, (2,6-dimethylphenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-chlorophenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-fluorophenyl)oxymethyl and (2-methoxy-4-chlorophenyl)oxymethyl;
- 25 (k) methyl substituted by hexylthio or C₄-C₆ alkyl substituted by C₁-C₆ alkylthio;
- (l) C₁-C₆ alkyl substituted by C₃-C₈ cycloalkylthio, other than cyclohexylthiomethyl; or
- 30

75
X

- (m) C₁-C₆ alkyl substituted by arylthio, other than phenylthiomethyl, (4-chlorophenyl)thiomethyl, (4-fluorophenyl)thiomethyl, 2-(phenylthio)ethyl, (4-chlorophenyl)thioethyl, (4-methoxyphenyl)thiomethyl and (4-methoxyphenyl)thioethyl;

5

R⁸ is methyl, optionally substituted with one or more fluoro groups;

aryl is phenyl or naphthyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from halo, -NR⁹R⁹, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy and
10 cyano; and

R⁹ is H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl.

3. A compound of formula (II) according to claim 2, wherein R⁸ is methyl.
15

4. A compound of formula (II) according to claim 2 or claim 3, wherein R⁷ is
- (a) branched C₆-C₇ alkyl, other than 4-methylpent-1-yl and 1-methylpent-1-yl; C₁-C₂ alkyl substituted by one C₃-C₈ cycloalkyl group, other than cyclohexylmethyl; C₁-C₂ alkyl substituted by aryloxy, other than (2-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-chlorophenyl)oxymethyl, (2,6-dimethylphenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-chlorophenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-fluorophenyl)oxymethyl and (2-methoxy-4-chlorophenyl)oxymethyl; 2-methylbutyl; or chlorophenylmethyl; or
- 20
- (b) 2-ethyl-but-1-yl, 3,3-dimethylbut-1-yl, 3-ethylpent-1-yl, 3-methylpent-1-yl, 2-methylbut-1-yl, 4-methylpent-1-yl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclopropyleth-1-yl, 2-(phenyloxy)eth-1-yl or (3-chlorophenyl)methyl.
- 25

- 30 5. A compound of formula (II) according to any one of claims 2 to 4, wherein the compound is selected from:
- (2S)-2-amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid;
- (2S)-2-amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid benzene;
- 2,5,5-trimethyl-L-norleucine;

76
76

- (2S)-2-amino-3-cyclopentyl-2-methylpropanoic acid;
(2S)-2-amino-5-ethyl-2-methylheptanoic acid;
(2S)-2-amino-3-cyclobutyl-2-methylpropanoic acid; and
(2S,5R)-2-amino-2,5-dimethylheptanoic acid;
- 5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
6. A pharmaceutical composition including a compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 2 to 5, and a pharmaceutically acceptable excipient.
- 10
7. A compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 2 to 5, for use as a medicament.
8. A combination including a compound of formula (II) as defined in any one
15 of claims 2 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and another pharmacologically active compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/001086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/198 A61P25/00 C07C229/08 C07C229/28

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)

C07C 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, BEILSTEIN Data, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SIVAGNANAM, G. ET AL: "Alphamethyldopa analgesia : its possible mechanism of action" XP002391820 retrieved from STN Database accession no. 1985:571992 abstract & ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THERAPIE , 277(1), 168-76 CODEN: AIPTAK; ISSN: 0003-9780, 1985, ----- -/--	1

☒ 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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2006

Date of mailing of the international search report

09/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/001086

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/016331 A (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD; AKADA, YASUSHIGE; OGIHARA, TAKUO; OKA) 24 February 2005 (2005-02-24) abstract page 18 - page 22	1
A	WO 02/30871 A (GRUENENTHAL GMBH; CHIZH, BORIS; PUETZ, CLAUDIA, KATHARINA; HAURAND, MI) 18 April 2002 (2002-04-18) the whole document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/001086

79
29

Box 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 claim 1 is 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 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 any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/001086

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016331	A	24-02-2005	JP	2005060311 A	10-03-2005
WO 0230871	A	18-04-2002	AU	8993601 A	22-04-2002
			CA	2424089 A1	28-03-2003
			DE	10048715 A1	19-05-2004
			EP	1326826 A1	16-07-2003
			HU	0302970 A2	29-12-2003
			JP	2004511459 T	15-04-2004
			MX	PA03002740 A	28-07-2003
			NZ	525417 A	25-11-2005
			PL	361629 A1	04-10-2004
			US	2003229145 A1	11-12-2003

Derivados de Aminoácidos

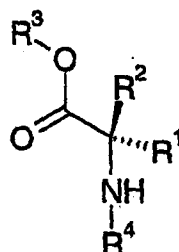
Esta invención se refiere a derivados de α -aminoácidos. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de α -aminoácidos α,α -disustituidos y a procesos para su preparación, a intermediarios usados en su preparación, a composiciones que los contienen y a los usos de dichos derivados.

Los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) (también conocidos como ligandos alfa-2-delta) y, como tales, son útiles en el tratamiento de varias enfermedades diferentes. Un ligando del receptor alfa-2-delta es una molécula que se une a cualquier subtipo de la subunidad alfa-2-delta del canal de calcio humano. La subunidad alfa-2-delta del canal de calcio comprende varios subtipos que se han descrito en la bibliografía (por ejemplo, tipo 1, *J. Biol. Chem.*, 1996, **271** (10), 5768-76; tipos 2 y 3, *J. Membr. Biol.*, 2001, **184** (1), 35-43 y *Mol. Pharmacol.*, 2001, **59** (5), 1243-1248, 2001; y tipo 4, *Mol. Pharmacol.*, 2002, **62** (3), 485-496). Los ligandos del receptor alfa-2-delta también se conocen en algunas ocasiones como análogos de GABA.

Entre los ligandos alfa-2-delta conocidos se encuentran fármacos comercializados tales como gabapentina (vendida con el nombre comercial Neurontin) y pregabalina (vendida con el nombre comercial Lyrica). La gabapentina es un anticonvulsivo que se comercializa para el tratamiento de la epilepsia. La pregabalina se comercializa para el tratamiento del dolor neuropático.

Siempre existe la necesidad de proporcionar nuevos fármacos que puedan tener propiedades mejoradas (por ejemplo, mayor potencia, mayor selectividad, mejor absorción desde el tracto gastrointestinal, mejor estabilidad metabólica y propiedades farmacocinéticas más favorables). Otras ventajas potenciales incluyen mayor o menor penetración de la barrera hematoencefálica, de acuerdo con la enfermedad diana, menor toxicidad y menor incidencia de efectos secundarios.

Por lo tanto, la invención proporciona, como realización A, el uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

92
82

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^1 es alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, $-R^5$, $-OR^5$ o $-SR^5$;

R^2 es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos flúor;

5 R^3 es H, (alquilo C_1-C_6), arilo, indanilo o (alquil C_1-C_6)oxycarboniloxi(alquilo C_1-C_6);

R^4 es H, (alquil C_1-C_6)-C(O)-, aril-C(O)-, o un resto de un α -aminoácido natural unido a través de su grupo carboxilo para formar una amida;

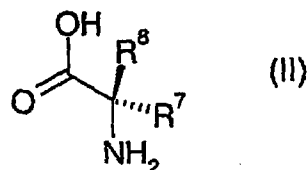
R^5 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o arilo;

10 arilo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-NR^6R^6$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 y ciano; y

R^6 es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

15 La invención también proporciona, como realización B, un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^7 es:

20 (a) alquilo C_6-C_{10} ramificado, distinto de 4-metilpent-1-ilo y 1-metilpent-1-ilo;

(b) alquilo C_2-C_6 sustituido con uno o más grupos flúor, distinto de 1-fluoroet-1-ilo, heptafluoropropilo, 2,2-ditrifluorometilet-1-ilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroet-1-ilo, 2-fluoropent-1-ilo y 2-fluoro-3-metilbut-1-ilo;

25 (c) alquilo C_1-C_6 sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , distinto de ciclohexilmetilo;

(d) etilo sustituido con un grupo arilo, distinto de cuando arilo es fenilo o fenilo sustituido con un grupo $-NH_2$, yodo o metoxi (sin tener en cuenta otra sustitución);

30 (e) alquilo C_3-C_4 sustituido con arilo, distinto de cuando arilo es fenilo, 3,4-dihidroxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo;

(f) alquilo C_5-C_6 sustituido con arilo;

(g) alquilo C_1-C_2 sustituido con alcoxi C_5-C_6 ;

- (h) alquilo C₃-C₈ sustituido con alcoxi C₁-C₆;
- (i) alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquiloxi C₃-C₈;
- (j) alquilo C₁-C₆ sustituido con ariloxi, distinto de (2-metoxifenil)oximetilo, (4-metoxifenil)oximetilo, (4-clorofenil)oximetilo, (2,6-dimetilfenil)oximetilo, (2-metoxi-5-clorofenil)oximetilo, (2-metoxi-5-fluorofenil)oximetilo y (2-metoxi-4-clorofenil)oximetilo;
- (k) metilo sustituido con hexiltio o alquilo C₄-C₈ sustituido con alquiltio C₁-C₆;
- (l) alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquiltio C₃-C₈, distinto de ciclohexiltiomietilo; o
- (m) alquilo C₁-C₆ sustituido con ariltio, distinto de feniltiomietilo, (4-clorofenil)tiometilo, (4-fluorofenil)tiometilo, 2-(feniltio)etilo, (4-clorofenil)tioetilo, (4-metoxifenil)tiometilo y (4-metoxifenil)tioetilo;

R⁸ es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos flúor;

arilo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -NR⁹R⁹, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y ciano; y

R⁹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈.

En las definiciones anteriores, halo significa flúor, cloro o bromo y preferiblemente es flúor o cloro. Los grupos alquilo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa, pueden ser de cadena ramificada o no ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En la realización Aa, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde tanto R³ como R⁴ son H y R¹ y R² son como se han definido anteriormente en la realización A, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

En la realización Ab, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente en la realización A o en la realización Aa, R¹ es como se ha definido en la realización A y R² es metilo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

En la realización Ac, la invención proporciona el uso de un compuesto de

34
84

fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la realización A o en la realización Aa, R^2 es como se ha definido anteriormente en la realización A o en la realización Ab y R^1 es:

5 (a) alquilo C_1-C_2 , estando dicho alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, $-R^5$, $-OR^5$ o $-SR^5$, siendo R^5 como se ha definido en la realización A;

o

10 (b) alquilo C_5-C_7 sin sustituir o alquilo C_1-C_2 sustituido con un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_8 , arilo o ariloxi, siendo el grupo arilo como se ha definido en la realización A;

(c) alquilo C_5-C_7 sin sustituir, ramificado o alquilo C_1-C_2 sustituido con un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_8 , arilo o ariloxi, siendo el grupo arilo como se ha definido en la realización A;

15 (d) etilbutilo, dimetilbutilo, etilpentilo, metilpentilo, metilbutilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, feniloxietilo o clorofenilmetilo; o

(e) 2-etil-but-1-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3-etilpent-1-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 4-metilpent-1-ilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclopropilet-1-ilo, 2-(feniloxi)et-1-ilo o (3-clorofenil)metilo;

20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

En la realización Ba, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^7 es como se ha definido anteriormente en la realización B y R^8 es metilo.

25 En la realización Bb, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R^8 es como se ha definido anteriormente en la realización B o en la realización Ba y R^7 es:

30 (a) alquilo C_6-C_7 ramificado, distinto de 4-metilpent-1-ilo y 1-metilpent-1-ilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , distinto de ciclohexilmetilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con ariloxi, distinto de (2-metoxifenil)oximetilo, (4-metoxifenil)oximetilo, (4-clorofenil)oximetilo, (2,6-dimetilfenil)oximetilo, (2-metoxi-5-clorofenil)oximetilo, (2-metoxi-5-fluorofenil)oximetilo y (2-metoxi-4-clorofenil)oximetilo; 2-metilbutilo; o clorofenilmetilo; o

35 (b) 2-etil-but-1-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3-etilpent-1-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 4-metilpent-1-ilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclopropilet-1-ilo, 2-(feniloxi)et-1-ilo o (3-clorofenil)metilo.

BS
85

Los compuestos específicos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos que se muestran a continuación en la sección de Ejemplos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Otros ejemplos de compuestos para uso en la invención son:

3-cloro-alfa-metil-L-fenilalanina;

4-fenoxi-L-isovalina;

2,5-dimetil-L-norleucina; y

ácido (2S)-2-amino-4-ciclopropil-2-metilbutanoico;

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Debería apreciarse que los compuestos de fórmula (II) son todos compuestos de fórmula (I), siendo aquellos compuestos de fórmula (I) que son nuevos per se. Por consiguiente, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) que se hagan a continuación deberían entenderse también como referencias a compuestos de fórmula (II).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir 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.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I)

pueden prepararse mediante uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseada;

5 (ii) retirando un grupo protector lábil de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseada;

10 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

15 Un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 y R^4 son H tiene un grupo amino básico y un grupo carboxi ácido y existirá, a pH fisiológico, en forma de un zwitterión.

Un compuesto de fórmula (I) puede existir en formas solvatada y no solvatada. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de fórmula (I) y una cantidad estequiométrica de una o
20 más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, al contrario que en los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en
25 cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco 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 dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, por Haleblan
30 (agosto de 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a un compuesto de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos del mismo y a solvatos y complejos de las sales del mismo.

35 Un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en este documento, puede existir en una o más formas cristalinas (polimórficas) o isoméricas

(incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos), en una forma isotópicamente marcada o en forma de un profármaco. Todas estas formas cristalinas/isoméricas y profármacos están dentro del alcance de la presente invención y se describen con detalle a continuación. Todas las referencias a un compuesto de fórmula (I) deberían interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Dentro del alcance de la invención se incluyen compuestos de fórmula (I) en la que R^3 y/o R^4 es un grupo que se convierte en H después de la administración del compuesto a un mamífero (preferiblemente un ser humano). Dichos compuestos se conocen como profármacos. De esta manera, estos derivados, que pueden tener ninguna o muy poca actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la que tanto R^3 como R^4 son H, teniendo dichos compuestos la actividad deseada como ligandos alfa-2-delta. Dichos profármacos pueden convertirse, por ejemplo, por escisión hidrolítica.

Típicamente, R^3 es un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos específicos de grupos alquilo adecuados son etilo, isopropilo y *n*-butilo. Como alternativa, R^3 puede ser un grupo arilo (donde dicho grupo arilo es como se ha definido anteriormente), tal como fenilo, o un grupo indanilo. En otras realizaciones adecuadas, R^3 puede ser un grupo alquilo oxycarboniloxialquilo, tal como $-CH_2OC(O)O^tBu$, $-CH(CH_3)OC(O)OEt$ o $-CH(CH_3)OC(O)O^iPr$ (véase *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311, 1, 324-335) o un carbonato cíclico unido mediante un grupo metileno.

Típicamente, R^4 es un grupo formador de amida tal como $-CO(\text{alquil } C_1-C_6)$ o $-CO(\text{arilo})$ (donde el grupo arilo es como se ha definido anteriormente). Los ejemplos específicos son metilcarbonilo, isopropilcarbonilo y fenilcarbonilo. Como alternativa, R^4 puede ser un resto de un α -aminoácido unido a través de su grupo carboxilo para formar una amida. Se prefieren los aminoácidos que se encuentran en la naturaleza, particularmente glicina, alanina y valina.

Puede valorarse si un compuesto particular actuará como profármaco o no y si se escindirá hidrolíticamente en un compuesto activo *in vivo* usando varios ensayos *in vitro* y modelos animales *in vivo*. La hidrólisis de profármacos puede caracterizarse *in vitro* usando una serie de fracciones de tejidos que incluyen homogeneizados simples y microsomas: véase, por ejemplo, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294, 2, 580-587; *Life Sci.*, 62, 14, 1231-124; *International Journal of Pharmaceutics*, 166, 1, 45-53; y *Toxicol. Lett.*, 82-83, 439-445. Los homogeneizados microsomales de hígado de rata son particularmente útiles en este aspecto. También



pueden usarse ensayos *in vivo* para investigar las propiedades del fármaco. Las farmacocinéticas intravenosa y oral con el principio activo y el profármaco proporcionan información sobre la biodisponibilidad relativa del profármaco, la capacidad del cuerpo para hidrolizar el profármaco y la velocidad de hidrólisis de las especies activas (véase *Antimicrob. Agents. Chemother.* 42, 3, 647-653). Una estrategia de exploración propuesta para ensayar profármacos se ha dado en una reciente revista (*Current Drug Metabolism*, 2003, vol 4, nº 6, pág. 483).

Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de compuestos de fórmula (I) distintos de los que implican grupos R^3 y R^4 también están dentro del alcance de la invención y pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos" que se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de otros profármacos de acuerdo con la invención incluyen, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o los dos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) se reemplazan con alcanóilo (C_1 - C_{10}).

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Dentro del alcance de la invención también se incluyen metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$):

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi del mismo ($-OR \rightarrow -OH$);

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario del mismo ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ o $-NHR^2$);

89
20

(iv) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(v) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo ($-Ph \rightarrow -PhOH$); y

5 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un átomo de carbono asimétrico adicional pueden existir en forma de diastereómeros. Cuando los isómeros estructurales pueden interconvertirse mediante una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protones o la denominada tautomería de valencia. De esto se deduce
10 que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los diastereómeros, y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases donde el
15 contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactona o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los diastereómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

20 Los compuestos de fórmula (I) son α -aminoácidos con una estereoquímica definida en el átomo de carbono α . Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).
25

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada en uno o en los dos diastereómeros convertidos en el/los enantiómero(s)
30 puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por un especialista.

Los compuestos enantioméricamente enriquecidos también pueden obtenerse usando cromatografía, típicamente HPLC, o una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen
35 de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato

produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos en tejidos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y simples medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

En general, los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que acompañan usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de fórmula (I), que son ligandos del receptor alfa-2-delta, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia serie de trastornos. El tratamiento del dolor, particularmente dolor neuropático, es un uso preferido.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del riesgo de estímulos potencialmente perjudiciales procedentes del medio

91
9x

exterior. El sistema funciona a través de una serie específica de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 como revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y, de manera característica, son axones de pequeño diámetro con lentas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y en virtud de su proyección organizada topográficamente hacia la médula espinal, la localización de los estímulos. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, directamente o a través de los núcleos de transmisión del tallo cerebral, al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor generalmente puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo empieza de manera repentina y tiene corta duración (normalmente doce semanas o menos). Normalmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede aparecer después de lesiones específicas debidas a una operación quirúrgica, un trabajo dental, un esguince o una torcedura. El dolor agudo generalmente no produce una respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente que persiste durante más de tres meses y ocasiona problemas psicológicos y emocionales significativos. Son ejemplos comunes de dolor crónico el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia post-herpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico post-quirúrgico.

Cuando en un tejido corporal se produce una lesión sustancial, por una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación de nociceptores y se produce una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una elevación de la sensación de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la promoción de comportamientos protectores que pueden facilitar que tengan lugar procesos de reparación. Lo normal sería esperar que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez curada la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más tiempo que el proceso de curación y a menudo se debe a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión a menudo

d2
QZ

ocasiona anormalidades en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una maladaptación y una actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Está presente dolor clínico cuando entre los síntomas del paciente se encuentran molestias y sensibilidad anómala. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Estos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, de ardor, o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor 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 diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también puede dividirse en varios subtipos diferentes de acuerdo con la diferente patofisiología, incluyendo el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo se induce por una lesión tisular o por estímulos intensos con posibilidad de producir daños. Los aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas de la médula espinal a nivel de sus terminaciones. Esto después se transmite desde el tracto espinal al 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 nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones dolorosas agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten el dolor sordo o generalizado. El dolor nociceptivo agudo de moderado a fuerte es una característica prominente del dolor por un traumatismo del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con terapia para el cáncer (por ejemplo, síndrome post-quimioterapia, síndrome de dolor post-quirúrgico crónico o síndrome post-radiación). El dolor por cáncer también puede tener lugar en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a una hernia o rotura de discos intervertebrales o a anormalidades de las articulaciones de la faceta lumbar, articulaciones sacroilíacas, músculos

paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse de forma natural, pero en algunos pacientes en los que dura más de 12 semanas, puede convertirse en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

5 El dolor neuropático actualmente se define como dolor que empieza o se produce por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso se puede producir por traumatismo y enfermedad, y por lo tanto la expresión "dolor neuropático" incluye muchos trastornos con etiologías diversas. Éstos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, 10 neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central después de apoplejía y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. A 15 menudo está presente mucho después de que haya desaparecido la causa original, frecuentemente durando años, reduciendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion, 1999, Lancet 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre 20 pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o dolor anómalo inducido, tal como la hiperalgesia (sensibilidad aumentada a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

25 El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesiones tisulares o a la presencia de sustancias extrañas, que producen hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de invalidez. Se 30 desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores 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, teniendo la mayoría de ellos más de 60 años, y es 35 de esperar que este número aumente a 40 millones según aumenta la edad de la

qh
94

población, haciendo que esto sea 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 mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa que conduce a la invalidez en la edad madura. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que produce artritis de las articulaciones espinales y sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que aparecen a lo largo de la vida hasta una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comunes que producen dolor incluyen el trastorno funcional del intestino (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia serie de patologías que actualmente sólo están controladas de manera moderada, incluyendo, con respecto a FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS) y, con respecto a IBD, enfermedad de Crohn, ileítis, y colitis ulcerosa, produciendo todas ellas frecuentemente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, cistitis, pancreatitis y dolor pélvico.

Debe observarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por lo tanto pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor por cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como componentes neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor debido a trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, incluyendo el dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia e isquemia del músculo esquelético;

95
CS

- dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tensión, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y

- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de ardor bucal y dolor miofacial temporomandibular.

Los compuestos de fórmula (I) son potencialmente útiles en el tratamiento de todos los tipos de dolor, pero son particularmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático.

Aparte del dolor, los compuestos de fórmula (I) son potencialmente útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección que se pueda tratar usando un ligando alfa-2-delta. Estas afecciones incluyen epilepsia, trastornos gastrointestinales, eyaculación precoz, síndrome de boca ardiente, trastornos de la vejiga (tales como vejiga superactiva), ataques de desfallecimiento, fibromialgia, hipocinesia, trastornos craneales, sofocos, temblor esencial, dependencias químicas y adicciones, síndrome de abstinencia asociado con dependencias o adicciones, comportamientos adictivos, espasticidad, artritis, trastornos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis), diuresis, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, tinnitus, lesiones gástricas, síndrome de Down, enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple y esclerosis amiot lateral), trastornos cerebrovasculares debidos a lesiones cerebrovasculares agudas o crónicas (por ejemplo, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral), traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal y lesión neuronal que se produce, por ejemplo, durante una apoplejía, en cirugía de bypass cardíaco, en incidentes de hemorragia intracraneal, en asfixia perinatal, en paro cardíaco y en estados epilépticos. Los ligandos alfa-2-delta también pueden ser útiles en el tratamiento del delirio, demencia y amnesia y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, trastornos de memoria, demencia vascular). Pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento tales como acinesias, discinesias, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis, síndrome acinético-rígido y trastornos del movimiento extrapiramidales. También pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos depresivos, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, pánico, trastornos de personalidad borderline, esquizofrenia, trastornos psicóticos, alteraciones del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno autista y

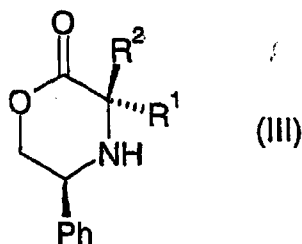
96
96

trastornos de la conducta.

Todos los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por rutas convencionales tales como los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación o por los métodos específicos descritos en la sección de Ejemplos y en la sección de Preparaciones, o mediante métodos similares a éstos. La presente invención también incluye uno o más de estos procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier nuevo intermedio usado en ellos.

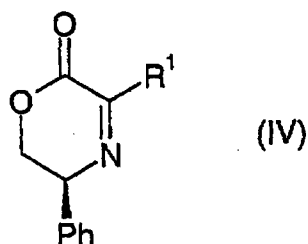
En los siguientes métodos generales, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa y Ph es fenilo.

De acuerdo con un primer proceso, (A), un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 son H, puede prepararse por desprotección hidrogenolítica de un compuesto de fórmula (III)

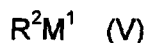


en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente. La hidrogenación se realiza típicamente usando una fuente de hidrógeno tal como gas hidrógeno, ciclohexadieno o formiato amónico (preferiblemente gas hidrógeno) y un catalizador de un al de transición tal como un catalizador de paladio, platino o rodio (preferiblemente un catalizador de paladio). También puede usarse un ácido, tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético, para aumentar la velocidad de reacción. En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con paladio sobre carbono y ácido clorhídrico hidrogenado a aproximadamente 414 kPa (60 psi).

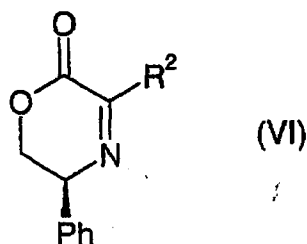
Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse tratando una imina de fórmula (IV):



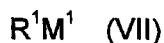
en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula:



- 5 en la que R^2 es como se ha definido anteriormente y M^1 es un metal adecuado, que tiene opcionalmente uno o más ligandos adicionales; o tratando una imina de fórmula (VI):

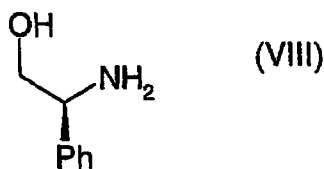


en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula:

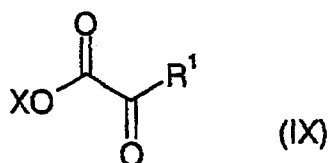


- 10 en la que R^1 y M^1 son como se han definido anteriormente. En dicha reacción de adición de imina el reactivo organometálico de fórmula (V) o (VII) es típicamente un organolitio o un derivado de organomagnesio. Se prefiere un reactivo de organomagnesio (Grignard), en el que M^1 es MgX , siendo X un haluro. La reacción se realiza en un disolvente inerte adecuado tal como tetrahydrofurano o éter dietílico a
- 15 una temperatura, típicamente entre 0 y $-78^\circ C$. En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (IV) o (VI) en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, se trata con un reactivo de Grignard adecuado de fórmula (V) o (VII), respectivamente, a $-50^\circ C$ y en presencia de éterato de trifluoruro de boro.

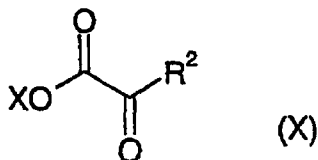
- 20 Los compuestos de fórmula (IV) y (VI) pueden prepararse por condensación de un compuesto de fórmula:



respectivamente, con un compuesto de fórmula:



en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o un compuesto de fórmula (X):

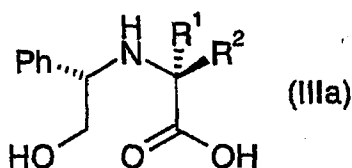


5 en la que R^2 es como se ha definido anteriormente y X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. La condensación puede realizarse en condiciones básicas, neutras o ácidas y en general requiere temperaturas elevadas y/o tiempos de reacción prolongados. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) o (X), en un disolvente adecuado, tal como trifluoroetanol, se calienta a
10 aproximadamente 80°C en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares de 4 Å.

Los compuestos de fórmula (X), (IX) y (VIII) están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos convencionales conocidos por los especialistas, como resultado del conocimiento común general (por ejemplo, véase "Comprehensive
15 Organic Transformations" por Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.) o haciendo referencia a procedimientos específicos publicados.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 y/o R^4 no son H pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en la que R^3 y/o R^4 son H por transformaciones químicas simples bien conocidas por los especialistas. Las
20 condiciones adecuadas para dichas reacciones de formación de amida y éster pueden encontrarse en Comprehensive Organic Transformations citado anteriormente.

Como alternativa, de acuerdo con un segundo proceso, (B), un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 son H, puede prepararse por desprotección hidrogenolítica de un compuesto de anillo abierto de fórmula (IIIa):



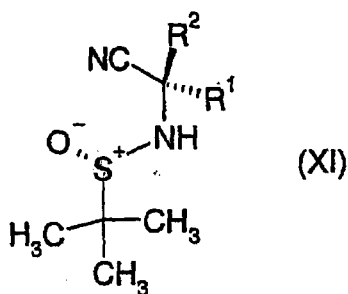
25

en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente. La hidrogenación se realiza

típicamente usando una fuente de hidrógeno tal como gas hidrógeno, ciclohexadieno o formiato amónico (preferiblemente gas hidrógeno) y un catalizador de un metal de transición tal como un catalizador de paladio, platino o rodio (preferiblemente un catalizador de paladio). También puede usarse un ácido, tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético, para aumentar la velocidad de la reacción. En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (IIIa) en un disolvente adecuado, tal como propan-2-ol y agua, se trata con paladio sobre carbono y se hidrogena a aproximadamente 414 kPa (60 psi).

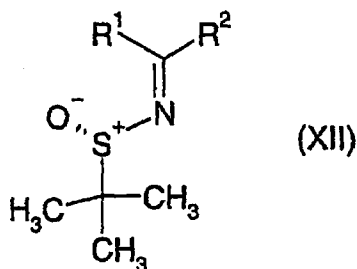
Un compuesto de fórmula (IIIa) puede prepararse tratando una imina de fórmula (IV) o (VI) con un compuesto de fórmula (V) o (VII) seguido de tratamiento con un ácido o base adecuada. Las condiciones adecuadas para una reacción de adición de imina son como se han descrito anteriormente para el proceso (A). En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se trata primero con un reactivo de Grignard adecuado de fórmula (VII) a -78°C en presencia de complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, seguido de tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico acuoso.

De acuerdo con un tercer proceso, (C), un compuesto de fórmula (I), en la que tanto R^3 como R^4 son H, puede prepararse como alternativa mediante la hidrólisis de un nitrilo de fórmula (XI):



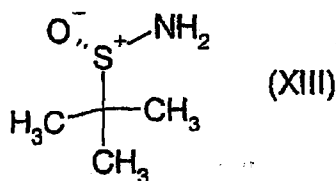
en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente. La hidrólisis se realiza típicamente con catálisis ácida o básica en un disolvente acuoso a una temperatura elevada. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (XI) en agua se trata con ácido clorhídrico 6 molar y se calienta a aproximadamente 100°C .

Un compuesto de fórmula (XI) puede prepararse mediante la adición de cianuro a un compuesto de fórmula (XII):

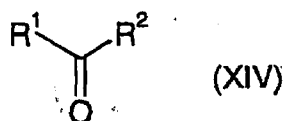


en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente. Una fuente preferida de cianuro para la adición es un compuesto de fórmula M^2CN en la que M^2 es un catión metálico, que tiene opcionalmente otros ligandos. Se prefiere más un cianuro de dialquilaluminio tal como cianuro de dietilaluminio. La reacción se realiza en forma de una solución en un disolvente inerte adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano o éter dietílico. En un procedimiento preferido, una solución de un compuesto de fórmula (XII) en una mezcla de isopropanol y tetrahidrofurano se trata con cianuro de dietilaluminio a una temperatura de entre -78 y -20°C .

Un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XIII)



con un compuesto de fórmula (XIV):

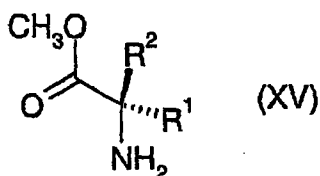


en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, en condiciones de deshidratación. Típicamente, la reacción se cataliza con un ácido de Lewis (por ejemplo, tetraetóxido de titanio). En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (XIII) y el compuesto de fórmula (XIV) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) se trata con tetraetóxido de titanio a una temperatura de aproximadamente 50°C .

Los compuestos de fórmula (XIII) y (XIV) están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos convencionales bien conocidos por los especialistas, como resultado del conocimiento común general (por ejemplo, véase "Comprehensive Organic Transformations" por Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.) o haciendo

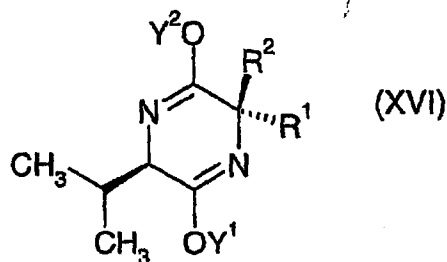
referencia a procedimientos específicos publicados.

De acuerdo con un cuarto proceso, (D), un compuesto de fórmula (I), en la que tanto R^3 como R^4 son H, puede prepararse como alternativa mediante la hidrólisis de un éster de fórmula (XV):



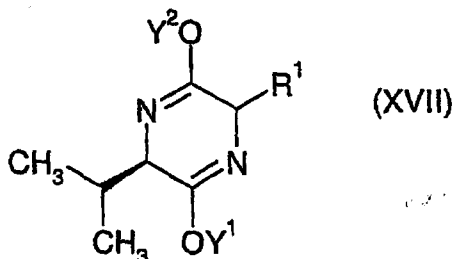
en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente. La hidrólisis puede realizarse en condiciones ácidas o básicas. En un procedimiento típico, una solución de un compuesto de fórmula (XV) en ácido clorhídrico acuoso se calienta a reflujo durante 16 horas.

Un compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por metanólisis de un compuesto de fórmula (XVI):



en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente y cada uno de Y^1 e Y^2 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 . La reacción puede realizarse con catálisis ácida o básica. En un procedimiento típico, una solución de un compuesto de fórmula (XVI) en ácido clorhídrico metanólico se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas.

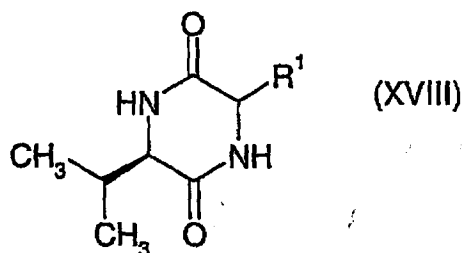
Un compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula (XVII):



en la que R^1 , Y^1 e Y^2 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula R^2L^1 , en la que R^2 es como se ha definido anteriormente y L^1 es un grupo

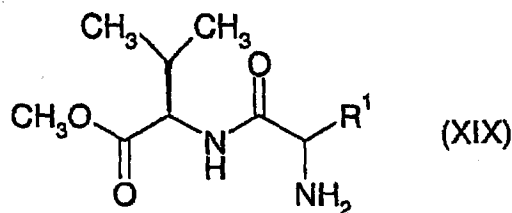
saliente adecuado. L^1 es preferiblemente halo (particularmente bromo), trifluorometanosulfonato o metanosulfonato. Típicamente, el compuesto de fórmula (XVII) se desprotona con una base, tal como butillitio, en un disolvente inerte tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, a una baja temperatura (normalmente en el intervalo de -78 a -20°C). Después, se añade una solución del agente de alquilación en un disolvente inerte. En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (XVII) en tetrahidrofurano se trata con n-butillitio a -78°C y después se añade un exceso del agente de alquilación.

Un compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por la doble alquilación de un compuesto de fórmula (XVIII):



en la que R^1 es como se ha definido anteriormente. Típicamente, el compuesto de fórmula (XVIII) se desprotona usando una base (por ejemplo, terc-butóxido potásico, hexametildisilazida potásica o hidruro sódico) en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico. Después, se añade un agente de alquilación adecuado, tal como un haluro de alquilo (particularmente un bromuro de alquilo) o un éster sulfonato de alquilo (por ejemplo, un mesilato de alquilo) a una temperatura de -20°C a la temperatura ambiente. En un procedimiento preferido, se usa un exceso de tetrafluoroborato de trimetoxonio como agente de alquilación.

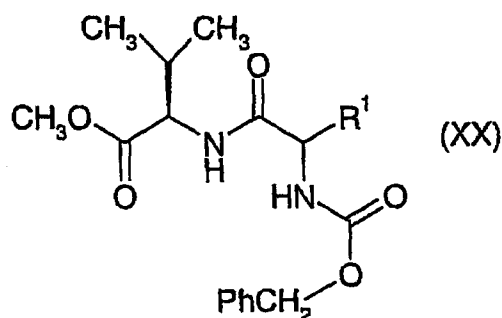
Un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula (XIX):



en la que R^1 es como se ha definido anteriormente. En un procedimiento típico, una solución de un compuesto de fórmula (XIX) en un disolvente adecuado, tal como tolueno, se calienta a reflujo.

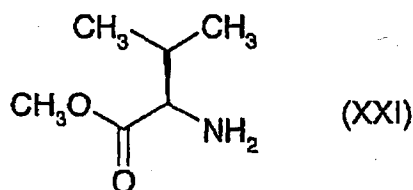
Un compuesto de fórmula (XIX) puede prepararse por reducción de un

compuesto de fórmula (XX):

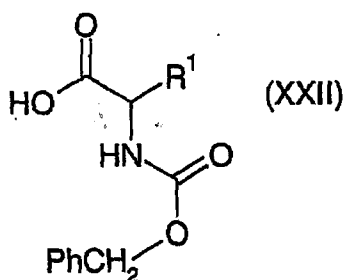


5 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente. La reducción se realiza típicamente usando hidrógeno y un catalizador de hidrogenación tal como un catalizador de paladio, platino o rodio. En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (XX) en un disolvente adecuado, tal como ácido clorhídrico etanólico acuoso, se trata con hidrógeno a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse por acoplamiento de una amina de fórmula (XXI):



10 con un ácido de fórmula (XXII):



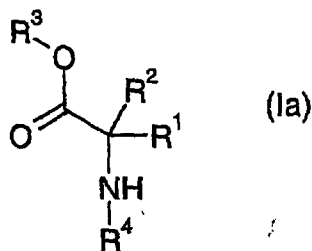
15 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente. Primero se activa el ácido, por conversión en el cloruro de ácido correspondiente o por tratamiento con un agente de acoplamiento de péptidos adecuado. Esto se realiza si se usa el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con la amina en forma de una solución en un disolvente inerte adecuado (tal como diclorometano o tetrahidrofurano) en presencia de una base (tal como trietilamina). Como alternativa, como solución del ácido y la amina en un disolvente adecuado (tal como diclorometano o tetrahidrofurano) se trata con una

104
~~104~~

base (tal como trietilamina) y un agente de acoplamiento (tal como una carbodiimida).

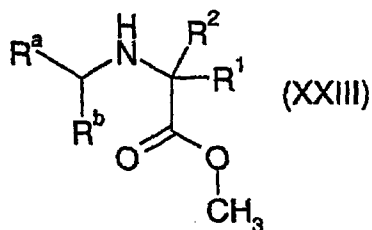
Los compuestos de fórmula (XXI) y (XXII) están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos convencionales conocidos por un especialista, como resultado del conocimiento común general (por ejemplo, véase "Comprehensive Organic Transformations" por Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.) o haciendo referencia a procedimientos específicos publicados

De acuerdo con un quinto proceso, (E), un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 son los dos H, R^1 y R^5 no están sustituidos con halo o ciano, y R^2 es metilo, puede prepararse como alternativa por resolución de un compuesto racémico de fórmula (Ia).



La resolución puede realizarse mediante varios métodos conocidos por un especialista en la técnica, incluyendo cromatografía quiral, formación de derivados diastereoméricos (tal como ésteres, éteres o sales), o resolución química o cinética enzimática. Típicamente, un compuesto de fórmula (Ia) se trata con una base o ácido quiral en un disolvente orgánico adecuado para formar sales diastereoméricas y la separación se realiza por cristalización del diastereómero menos soluble. Los agentes de resolución adecuados incluyen derivados de ácido tartárico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico, esparteína, alfa-metilbencilamina, pseudoefedrina y aminoalcoholes. La resolución de sales diastereoméricas también puede usarse para aumentar el exceso enantiomérico de un compuesto de fórmula (I) no racémico.

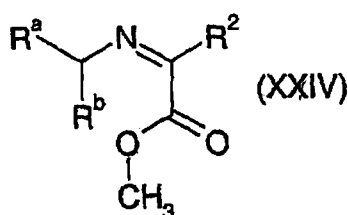
Un compuesto de fórmula (Ia), en la que R^a es arilo, opcionalmente sustituido con amino, alquilamino (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), sulfonato, sulfonamida, sulfonilo, trifluorometilo, nitro, acilo (C_1-C_6) o nitrilo, y R^b es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o R^a , puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXIII) por desprotección hidrogenolítica

105
~~105~~

Las condiciones de desprotección hidrogenolítica son como se han descrito anteriormente para el proceso (A).

5 Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXIII) por resolución del compuesto de fórmula (XXIII) seguido de desprotección hidrogenolítica.

Un compuesto de fórmula (XXIII) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XXIV)

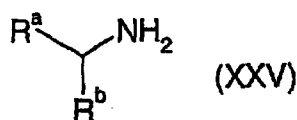


10 con un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para la reacción de adición de imina son como se han definido anteriormente para el proceso (A). Se prefiere un reactivo de organomagnesio (Grignard), donde M' es MgX, siendo X un haluro. En un procedimiento preferido, una solución del compuesto de fórmula (XXIV) en un disolvente adecuado, tal como

15 tetrahidrofurano, se trata con un reactivo de Grignard adecuado de fórmula (VII) a una baja temperatura, típicamente a una temperatura de 0 a -78°C y en presencia de eterato de trifluoruro de boro o complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano.

Un compuesto de fórmula (XXIV) puede prepararse por condensación de un compuesto éster de fórmula (X), como se ha definido en el proceso (A), con un

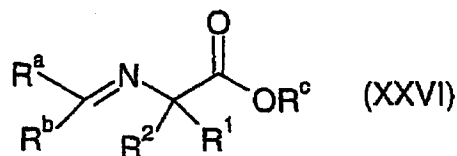
20 compuesto de amina de fórmula (XXV) en presencia de un catalizador adecuado.



Las condiciones son las descritas para el proceso (A). Los compuestos de fórmula (XXV) están disponibles en el mercado.

De acuerdo con un sexto proceso (F), un compuesto de fórmula (I), en la que

tanto R^3 como R^4 son H, R^1 y R^5 no están sustituidos con halo o ciano, y R^2 es metilo, puede prepararse como alternativa por desprotección de un compuesto de fórmula (XXVI)

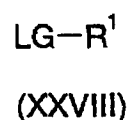
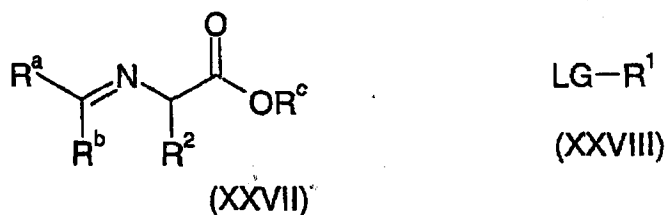


- 5 en la que R^a y R^b son como se han definido para el proceso (E) y R^c es un grupo éster quiral adecuado, tal como metilo o pseudoefidrinilo. La desprotección puede realizarse en condiciones ácidas o básicas, típicamente ácido clorhídrico acuoso y éter dietílico o ácido cítrico acuoso y tetrahidrofurano.

10 Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden prepararse como se describe en Tetrahedron; Asymmetry, 1992, 3, 591-594 y Tetrahedron Letters, 1982, 23, 4259-4262.

Como alternativa, un compuesto racémico de fórmula (la) puede prepararse mediante un proceso análogo en el que R^c es un grupo éster aquiral tal como alquilo C_{1-6} o bencilo.

- 15 Un compuesto de fórmula (XXVI) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con un electrófilo de fórmula (XXVIII) en condiciones básicas



- 20 donde LG es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, o $R^d\text{SO}_2\text{O}$ donde R^d es alquilo C_1-C_6 , CF_3 , o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o nitro, preferiblemente Br o trifluorometanosulfonilo. Además, puede usarse un aditivo tal como yoduro potásico para formar un electrófilo más reactivo *in situ*. Típicamente, la reacción se realiza usando una base inorgánica tal como carbonato potásico o hidróxido sódico, o una base orgánica tal como una base de fosfazeno, opcionalmente
- 25 en presencia de un catalizador de transferencia de fases, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiente.

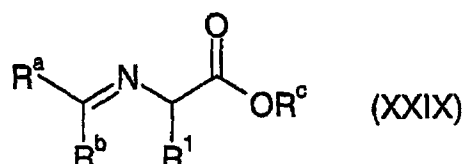
Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden prepararse como se describe en

107
~~107~~

Tetrahedron, 2004, 60, 5919-5930 y Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8775-8778.

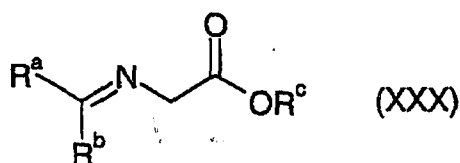
Un compuesto de fórmula (XXVII) también puede prepararse por isomerización de un compuesto de fórmula (XXIV) que se prepara por sí mismo a partir de un compuesto amina de fórmula (XXV) mediante un proceso análogo al descrito en el proceso (E).

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XXVI) puede prepararse por metilación de un compuesto de fórmula (XXIX)



Las condiciones típicas comprenden tratar un compuesto de fórmula (XXIX) con un electrófilo adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio o triflato de metilo) y una base inorgánica, tal como carbonato potásico o hidróxido sódico, o una base orgánica, tal como una base de fosfazeno, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno, a una temperatura de -78°C a temperatura ambiente.

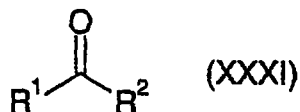
Un compuesto de fórmula (XXIX) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un electrófilo de fórmula (XXVIII) en condiciones básicas como se ha descrito anteriormente para el proceso (F).



Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXIX) pueden prepararse como se describe en Tetrahedron, 2004, 60, 5919-5930 y Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8775-8778.

Los compuestos de fórmula (XXX) pueden prepararse como se describe en J. Org. Chem, 1982, 47, 2663-2666.

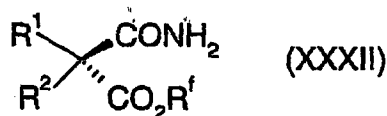
De acuerdo con un séptimo proceso (G), un compuesto racémico de fórmula (Ia) en la que tanto R³ y R⁴ son H, R¹ y R⁵ no están sustituidos con halo o ciano, y R² es metilo, puede prepararse como alternativa por condensación de un compuesto de fórmula (XXXI) con una fuente de amonio o amina y una fuente de cianuro, seguido de hidrólisis del aminonitrilo o hidantoína resultante.

108
100

La condensación puede realizarse usando una fuente de amoniaco tal como acetato amónico o amonio carbonato, o una amina R^eNH_2 , donde R^e es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, bencilo o arilo opcionalmente sustituido con amino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, sulfonato, sulfonamida, sulfonilo, CF_3 , nitro, acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o nitrilo, y un equivalente de anión acilo tal como una sal cianuro. Las condiciones típicas para la hidrólisis comprenden tratar el aminonitrilo o hidantoína resultante con ácido o base en un sistema disolvente acuoso. Típicamente, el aminonitrilo o hidantoína se trata con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico acuoso, o hidróxido potásico o hidróxido sódico acuoso que contiene peróxido de hidrógeno de 6 a 12%, a una temperatura de la temperatura ambiente a 100°C .

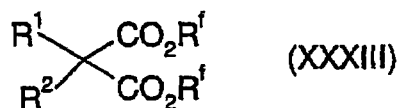
Como alternativa, la etapa de condensación puede realizarse sobre la cetona o sobre un derivado de cetona adecuado tal como una fosfinilimina en presencia de un catalizador quiral (tal como un catalizador derivado de lantánido-BINOL o un catalizador derivado de ciclohexildiamina) o puede usarse un derivado de cetona quiral del compuesto de fórmula (XXXI), tal como una imina quiral, o sulfinilimina, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) de manera estereoselectiva.

De acuerdo con un octavo proceso, (H), un compuesto de fórmula (I) en la que tanto R^3 como R^4 son H, R^1 y R^5 no están sustituidos con halo o ciano, y R^2 es metilo, puede prepararse como alternativa por redistribución de Hoffmann de un compuesto de fórmula (XXXII)

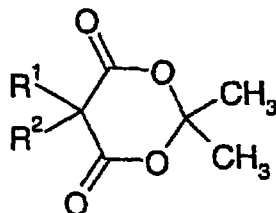


en la que R^f es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, bencilo o bencilo sustituido. La redistribución de Hoffmann se realiza adecuadamente usando hipobromito sódico o una mezcla de hidróxido sódico acuoso y bromo. Como alternativa, esta transformación se realizará con fenilyodosilbis(triflato) en una mezcla de acetonitrilo y agua a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XXXII) puede prepararse por desimetrización de un compuesto de fórmula (XXXIII)

109
~~109~~

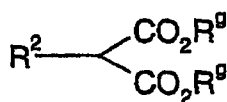
en la que R^f es como se ha definido anteriormente o un compuesto de fórmula (XXXV)



(XXXV)

por reacción selectiva de uno o más grupos éster con amoníaco o una fuente de amoníaco tal como cloruro amónico, o una amina protegida adecuadamente seguido de desprotección. Como alternativa, la desimetrización puede realizarse por hidrólisis de uno de los grupos éster en el ácido carboxílico seguido de acoplamiento de amida (por ejemplo usando 1,1'-carbonildiimidazol y amoníaco en acetonitrilo a temperatura ambiente) para dar un compuesto de fórmula (XXXII) (véase Angewandte Chemie, Edición Internacional (2004), 43 (47), 6493-6496). La desimetrización puede realizarse usando una enzima (por ejemplo una lipasa tal como esterasa de hígado de cerdo o Candida Antarctica en un sistema disolvente con base acuosa o de amoníaco) o químicamente (por ejemplo usando alfa-metil bencilamina seguido de hidrogenolisis usando paladio sobre carbono e hidrógeno en un disolvente alcohólico a o por encima de la temperatura ambiente, o usando un catalizador quiral y una amina adecuada o una fuente de amoníaco).

Los compuestos de fórmula (XXXIII) y (XXXV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXIV) disponibles en el mercado por reacción con electrófilos adecuados de fórmula (XXVIII) en condiciones básicas como se ha descrito en el procedimiento F



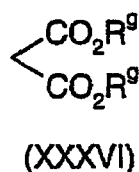
(XXXIV)

donde R^g es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, bencilo o bencilo sustituido, o los dos grupos R^g tomados juntos son $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXXIII) y (XXXV) pueden

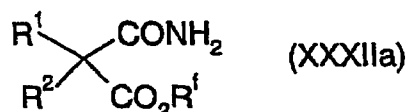
110
110

prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXVI) disponibles en el mercado



donde R^9 es como se ha definido anteriormente, por reacción con electrófilos adecuados de fórmula (XXVIII) en condiciones básicas seguido de metilación con un reactivo adecuado como se ha descrito en el procedimiento F.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (Ia) puede prepararse por redistribución de Hoffman de un compuesto (XXXIIa)



donde R^f es como se ha definido anteriormente. Las condiciones son como se han descrito anteriormente para el proceso (H).

Los compuestos racémicos de fórmula (XXXIIa) pueden formarse a partir de compuestos de fórmula (XXXIII) o (XXXV) usando las condiciones descritas para el proceso (H) anterior, pero en ausencia de un catalizador enantioselectivo o reactivo quiral.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse usando las reacciones descritas anteriormente para construir un compuesto en el que R^1 o R^2 se forman parcialmente y después completando la síntesis mediante manipulación del grupo funcional. Por ejemplo, un grupo puede producirse mediante la síntesis en una forma protegida y desprotegerse en una etapa final. Los grupos protectores adecuados se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora Greene y Peter Wuts (tercera edición, 1999, John Wiley y Sons). Las transformaciones de grupos funcionales adecuados se describen en "Comprehensive Organic Transformations" por Richard Larock (1999, VCH Publishers Inc.).

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de bloques sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin pueden usarse microondas o radiofrecuencias.

Pueden administrarse solos o junto con uno o más compuestos de fórmula (I) diferentes o junto con uno o más profármacos distintos (o en forma de cualquier

111
XXX

combinación de los mismos). En general, se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto de un compuesto de fórmula (I). La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como la vía de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de fórmula (I) y métodos para su preparación serán obvios para los especialistas en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de fórmula (I) y los métodos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Pueden encontrarse estas composiciones y métodos para su preparación, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Un compuesto de fórmula (I) puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la ingestión, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra directamente en la corriente sanguínea desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, polvos, grageas (incluyendo las cargadas de líquido), chicles, multi- y nano-particulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Un compuesto de fórmula (I) también puede usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion

112
XZ

in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

En el caso de las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el compuesto de fórmula (I) puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma dosificación. Además del compuesto de fórmula (I), los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades de cohesión a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, poliètilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (por ejemplo la forma monohidrato, la forma monohidrato secada por pulverización o la forma anhidra), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y antiapelmazantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los antiapelmazantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente 80% de un compuesto de fórmula (I), de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente

113
~~113~~

90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

5 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. De forma alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de dichas mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, coagularse en estado fundido, o extruirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar
10 recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Las películas consumibles orales para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película fina típicamente flexibles, solubles en agua o hinchables en
15 agua, que pueden disolverse rápidamente o son mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente para modificar la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

20 Un compuesto de fórmula (I) para uso en una película puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente constituye de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden constituir una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, un
25 compuesto de fórmula (I) puede usarse en forma de perlas con múltiples partículas.

El polímero de formación de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

30 Otros posibles ingredientes en dicha película incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes, potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes voluminosos, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

35 Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan por secado

114
XIX

por evaporación de películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte o papel del que se pueden desprender. Esto puede hacerse en una estufa o túnel de secado, típicamente en un recubridor-secador combinado, o por liofilización o aplicación de vacío.

5 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada controlada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

10 Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma *et al* (2001). El uso de goma de chicle para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO-A-00/35298.

15 Un compuesto de fórmula (I) también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas para dicha administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los medios adecuados para administración parenteral
20 incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden
25 formularse de forma más adecuada como una solución estéril no acuosa o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

30 La solubilidad de un compuesto de fórmula (I) usado en la preparación de una formulación parenteral puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada
35 incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

De esta forma, un compuesto de fórmula (I) puede formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) PGLA.

Un compuesto de fórmula (I) también puede administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., **88** (10) 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Un compuesto de fórmula (I) también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica, produciendo una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de un compuesto de fórmula (I) que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o ampliar la liberación del agente activo, uno o más propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un

ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de fórmula (I), una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 μg a 20 mg de un compuesto de fórmula (I) por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

A las formulaciones destinadas a la administración inhalada/intranasal se les pueden añadir aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "descarga". La dosis diaria total típicamente se administrará en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Un compuesto de fórmula (I) puede administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de

117
X

cacao es una base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Un compuesto de fórmula (I) también puede administrarse directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metil celulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con una entidad macromolecular soluble, tales como una ciclodextrina o un derivado adecuado de la misma o un polímero que contiene polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como complejos que no son de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las usadas más habitualmente para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, de las que pueden encontrarse ejemplos en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de un

compuesto de fórmula (I) está típicamente en el intervalo de 1 mg a 1000 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración y la potencia del compuesto seleccionado. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, a discreción del médico, puede estar fuera del intervalo típico proporcionado en este documento.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La actividad biológica de los ligandos alfa-2-delta de la invención puede medirse en un ensayo de unión de radioligando usando [^3H]gabapentina y la subunidad $\alpha_2\delta$ obtenida a partir de tejido cerebral porcino basándose en el método proporcionado en *J. Biol. Chem.*, 1996, **271** (10), 5768-5776). Este ensayo se reproduce más adelante.

Ensayo de unión de [^3H]Gabapentina

Preparación de Membranas Cerebrales

Todas las soluciones se mantuvieron a 4°C a lo largo de todo el experimento. Se homogeneizó corteza cerebral de cerdo (hasta 50 g) (reciente o congelada) en 10 volúmenes de Tampón A (sacarosa 0,32 M/EDTA 1 mM/EGTA 1 mM/Hepes 10 mM/KOH, pH 7,4) mediante 6 golpes de un homogeneizador de vidrio/teflón a 600 r.p.m. Después de retirar el sedimento a 1000 g x 10 minutos, el sobrenadante se centrifugó a 40.000 g durante 20 minutos y el sedimento resultante se resuspendió en 10 volúmenes de Tampón B (EDTA 1 mM/EGTA 1 mM/Hepes 10 mM/KOH pH 7,4). Después de 30 minutos de agitación continua, las membranas se sedimentaron como anteriormente dos veces más por centrifugación con Tampón B, antes de una resuspensión final en aproximadamente 3 volúmenes de tampón de almacenamiento (EDTA 1,25 mM/EGTA 1,25 mM/glicerol al 25%/Hepes 12,5 mM/KOH pH 7,4) para dar una concentración de aproximadamente 3 miligramos de proteína por mililitro. Se almacenaron alícuotas a -80°C hasta que se requirieron.

Protocolo del ensayo de unión:

La unión de [^3H]gabapentina a membranas de corteza cerebral de cerdo se realizó a 22°C en Hepes 10 mM/KOH, pH 7,4 durante 60 minutos. La unión no específica (nsb) se definió como la unión obtenida en presencia de pregabalina 10 μM . Se empleó un volumen de ensayo de 250 μl , que comprendía 200 μl de membranas,

119
~~119~~

25 μ l de compuesto de ensayo/tampón/nsb, 25 μ l de [^{3} H]gabapentina (concentración de ensayo final ~ 10 nM). La separación de un radioligando no unido se realizó mediante filtración rápida al vacío a través de placas con un único filtro GF/B sumergidas en Tris/HCl 50 mM, pH 7,4, frío usando 2 x 1 ml de Tris/HCl 50 mM, pH 7,4 frío. Las placas se dejaron secar antes de la adición de 50 μ l/pocillo de microscint-40 y la cantidad de radiactividad unida se determinó usando un contador de centelleo TopCount. Los resultados pueden expresarse como un valor de CI_{50} en términos de μ M o nM.

Todos los Ejemplos descritos más adelante se ensayaron en este ensayo de alfa-2-delta y se descubrió que tenían una afinidad de unión (CI_{50}) de 1 μ M o menor. Por ejemplo, el ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico (Ejemplo 1) tuvo una afinidad de unión de 21 nM.

Un ligando del receptor alfa-2-delta puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, un ligando del receptor alfa-2-delta, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un sedante de barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbitol, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H_1 que tiene una acción sedante, por ejemplo,

120
~~120~~

difenhidramina, pirilamina, prometacina, clorfeniramina o clorciclizina;

- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;

- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;

- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina o ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico;

- un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;

- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;

- un anticonvulsionante, por ejemplo, carbamazepina o valproato;

- (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]naftiridin-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), lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

- (un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio o darifenacina;

- (un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib o valdecoxib;

- (un inhibidor no selectivo de la COX (preferiblemente con protección GI), por ejemplo, nitroflurbiprofeno (HCT-1026);

- (un analgésico de alquitrán mineral, en particular paracetamol;

- (un neuroléptico tal como;

- (un agonista (por ejemplo resinferatoxina) o

antagonista (por ejemplo capsazepina) del receptor vainilloide;

(un beta-adrenérgico tal como propranolol;

(un anestésico local, tal como mexiletina;

5 (un corticosteroide tal como dexametasona;

(un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;

10 (un analgésico colinérgico (nicotínico);

(Tramadol (marca comercial);

(un inhibidor de PDEV, tal como sildenafil, vardenafil, taladafil,

15 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, 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, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina o N-[1-(2-etoxietil)-5-[N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida;

(un cannabinoide;

25 (un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 1 (mGluR1);

(un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina;

30 (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como (S,S)-reboxetina;

• un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína o ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

• un inhibidor de la acetilcolina esterasa tal como donepezil;

35 • un antagonista de dopamina de tipo 2 (D2) tal como ziprazidona;

• un antagonista de prostaglandina E₂ de subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)carbonil]-4-

122
X22

metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Cuando se va a administrar una combinación de compuestos activos, convenientemente pueden administrarse dos o más composiciones farmacéuticas en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

10 Este kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, de las que al menos una contiene un antagonista del receptor alfa-2-delta, particularmente un compuesto de fórmula (I), y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o paquete laminado dividido. Un ejemplo de dicho kit es el conocido blister usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

15 Este kit es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, formulaciones orales y parenterales, para administrar composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación o para valorar composiciones separadas entre sí. Para facilitar el seguimiento de la terapia, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede disponer de lo que se denomina recordatorio.

20 Se apreciará que lo que proporciona la invención, y lo que se reivindicará, es lo siguiente:

(i) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;

(ii) un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;

25 (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(iv) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo, para uso en forma de un medicamento;

30 (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un ligando del receptor alfa-2-delta;

35 (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo, para la fabricación de un medicamento

123
123

para el tratamiento del dolor;

(vii) un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un ligando del receptor alfa-2-delta, incluyendo el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo;

(viii) un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar el dolor, incluyendo el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo;

(ix) ciertos nuevos intermedios descritos en este documento; y

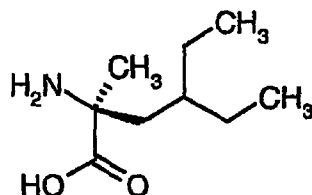
(x) una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II) y uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas (MS) se registraron usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Se han usado las siguientes abreviaturas para los disolventes comunes: CDCl_3 , deuterocloroformo; D_6 -DMSO, deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD , deuterometanol; THF, tetrahidrofurano. El término "amoniaco" se refiere a una solución concentrada de amoniaco en agua que posee una gravedad específica de 0,88. Cuando se ha usado cromatografía de capa fina (TLC) ésta se refiere a TLC sobre gel de sílice usando placas F254 de gel de sílice 60. R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el disolvente frente a una placa de TLC. La radiación de microondas se realizó usando máquinas con un intervalo de potencia de 15 a 300 W a 2,45 GHz, variando la potencia real suministrada durante el transcurso de la reacción para mantener una temperatura constante. LCMS indica espectrometría de masas por cromatografía líquida (T_R = tiempo de retención).

Ejemplo 1

Ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico

124
~~124~~

Método A

Se añadió catalizador de Pearlman (0,15 g) a una solución de (3S,5S)-3-(2-
5 etilbutil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona (0,15 g, 0,54 mmol, Preparación 1) en etanol (5
ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 molar (1 ml). La reacción se agitó en gas hidrógeno
(414 kPa, 60 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se
filtró a través de arbocel y se lavó con etanol (20 ml). Las aguas madre se evaporaron
a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (20 ml).
La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (50 ml).
10 La fase acuosa se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo. El material
se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina Dowex 50 WX8,
eluyendo con amoníaco acuoso 0,88:agua (de 2:98 a 14:86) para dar el compuesto
del título en forma de un sólido cristalino blanco (30 mg). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz)
 δ : 0,83-0,89 (m, 6H), 1,29-1,43 (m, 8H), 1,58-1,62 (dd, 1H), 1,81-1,86 (dd, 1H). LRMS
15 (ESI): m/z 174 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 172 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Método B

Se añadió hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono (1,0 g; húmedo
al 50% en peso en agua) a una suspensión de ácido 4-etil-2-(2-hidroxi-1-fenil-
etilamino)-2-metil-hexanoico (Preparación 10, 10,0 g; 34,0 mmol) en propan-2-ol y
20 agua (4:1; 200 ml). El recipiente se purgó tres veces con nitrógeno y después con
hidrógeno antes de que la suspensión se agitara en una atmósfera de gas hidrógeno
(413,685 kPa (60 psi)) a 80°C durante 4 horas. Después, la solución resultante se filtró
a través de Arbocel® y se lavó con propan-2-ol y agua (4:1; 20 ml). Se añadieron
propan-2-ol y agua (4:1; 100 ml) y después se destiló a presión reducida recogiendo
25 260 ml de disolvente. Se añadió una porción adicional de propan-2-ol (100 ml) y se
retiraron 100 ml adicionales de disolvente por destilación a presión reducida. Se
añadió una tercera porción de propan-2-ol (100 ml) y se retiraron 40 ml adicionales de
disolvente por destilación a presión reducida. Después, se observó una suspensión
blanca viscosa que se enfrió a 22°C. La suspensión resultante se agitó a 22°C durante
30 30 minutos y después el sólido se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con
propan-2-ol (20 ml) y se secó 45°C al vacío durante una noche para dar el compuesto

125
25

del título (peso bruto 3,5 g, pureza de 98%, 20,2 mmol, rendimiento de 60%); ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0,86 (6H, c), 1,28 - 1,40 (5H, m), 1,44 (3H, s), 1,57-1,63 (1H, dd), 1,80-1,87 (1H, dd).

Ejemplo 1.1

5 Sal del ácido bencenosulfónico del ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico

Una solución de ácido bencenosulfónico (9,5 g) en acetonitrilo (50 ml) se añadió a una suspensión de ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico (10 g, 0,057 mol, Ejemplo 1) en acetonitrilo (175 ml) y la mezcla calentó hasta que se disolvió. La solución se filtró mientras permanecía caliente y se dejó enfriar durante una noche para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas finas, (16,5 g, 86%)

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,87(m, 6H), 1,36 (m, 4H), 1,41(m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,83 (m, 2H), 4 intercambiable no observado.

Ejemplo 1.2

15 Sal p-toluenosulfonato del ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico

Una solución de ácido p-toluenosulfónico (54 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió a una suspensión de ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico (50 mg, 0,28 mmol, Ejemplo 1) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se calentó hasta que se disolvió. La solución se filtró mientras aún estaba caliente y se dejó enfriar durante una noche para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas finas, (69 mg, 70%) ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,88 (m, 6H), 1,36 (m, 5H), 1,54 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4 intercambiable no observado.

Ejemplo 1.3

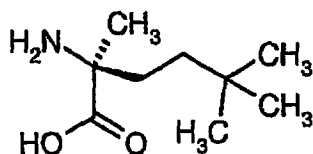
25 Sal clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico

Una solución de HCl en metanol se preparó añadiendo cuidadosamente cloruro de acetilo (0,04 ml) a metanol (1 ml). La solución enfriada se añadió a una suspensión de ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico (100 mg, 0,56 mmol, Ejemplo 1) en metanol (1 ml), la mezcla se calentó hasta que se disolvió y después se evaporó a presión reducida. La sal clorhidrato resultante se recrystalizó en metanol/acetonitrilo para dar un sólido blanco (63 mg, 52%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,87 (m, 6H), 1,36 (m, 4H), 1,43 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 4 intercambiable no observado.

Ejemplo 2

35 2,5,5-Trimetil-L-norleucina

126
~~126~~

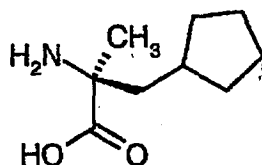
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 a partir de (3S,5S)-3-(3,3-dimetilbutil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona (0,394 g, 1,43 mmol, Preparación 2). El producto (0,138 g) se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,91 (s, 9H), 1,17-1,25 (m, 1H), 1,28-1,36 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H).

LRMS (ESI): m/z 174 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 172 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 3

Ácido (2S)-2-amino-3-ciclopentil-2-metilpropanoico

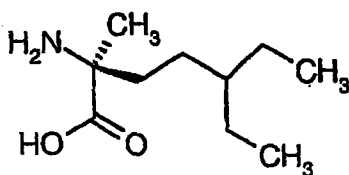


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 a partir de (3S,5S)-3-(ciclopentilmetil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona (0,426 g, 1,56 mmol, Preparación 3). El producto (0,157 g) se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,08-1,22 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,48-1,68 (m, 4H), 1,74-2,00 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z 174 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 172 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 4

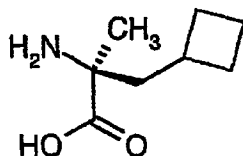
Ácido (2S)-2-amino-5-etil-2-metilheptanoico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento resumido en el Ejemplo 1 a partir de (3S,5S)-3-(3-etilpentil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona (Preparación 4). El producto se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco.

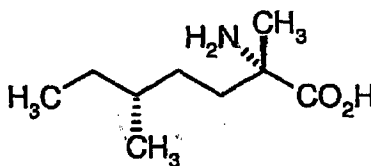
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,85-0,92 (m, 6H), 1,16-1,48 (m, 7H), 1,56 (s, 3H), 1,72-1,99 (m, 2H).

LRMS (ESI): m/z 188 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 186 $[\text{M}-\text{H}]$.

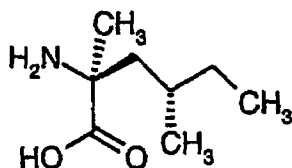
127
127**Ejemplo 5**Ácido (2S)-2-amino-3-ciclobutil-2-metilpropanoico

Se añadió catalizador de Pearlman (0,5 g) a una solución de (3S,5S)-3-
 5 (ciclobutilmetil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona (0,445 g, 1,7 mmol, Preparación 5) en
 etanol (15 ml), agua (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción se agitó en gas
 hidrógeno (414 kPa, 60 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de
 reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (20 ml). Las aguas madre
 se evaporaron a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml)
 10 y agua (50 ml). La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con más
 diclorometano (50 ml). La capa acuosa se evaporó a presión reducida para dar un
 sólido amarillo. El producto se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre
 resina Dowex 50 WX8, eluyendo con amoniaco acuoso 0,88:agua (de 2:98 a 14:86)
 para dar el compuesto del título (0,034 g) en forma de un sólido blanco.

15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,40 (s, 3H), 1,69-1,84 (m, 6H), 2,04-2,17 (m,
 2H), 2,41-2,54 (m, 1H). LRMS (ESI): m/z 158 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 156 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 6Ácido (2S,5R)-2-amino-2,5-dimetilheptanoico

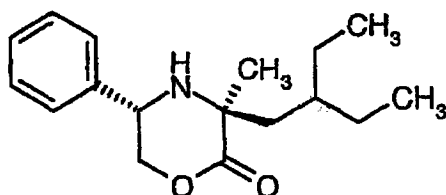
20 Una solución del compuesto de la Preparación 8 (1,10 g) en dioxano (3 ml) y
 ácido clorhídrico acuoso 6 N (15 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la
 solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo
 se redisolvió en 2 ml de agua. Una columna de DOWEX-50X8-200 (25 g) se lavó con
 250 ml de agua desionizada. Después, se cargó el producto bruto y la columna se
 25 eluyó con 250 ml de agua desionizada y después con 250 ml de amoniaco acuoso al
 10%. Las fracciones básicas se evaporaron para dar el compuesto del título (0,18 g)
 en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,89 (6H, m), 1,08-1,24
 (2H, m), 1,26-1,49 (6H, m), 1,56-1,65 (1H, m), 1,87-1,96 (1H, m). LRMS (APCI): m/z
 174 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

128
~~780~~**Ejemplo 7****(4S)-2,4-Dimetil-L-norleucina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 a partir de (3S,5S)-3-metil-3-[(2S)-2-metilbutil]-5-fenilmorfolin-2-ona (0,586 g, 2,24 mmol, Preparación 9). El producto (0,018 g) se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,90-0,92 (m, 3H), 0,94-0,95 (m, 3H), 1,17-1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,50-1,58 (s a, 1H), 1,69-1,81 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 1H). LRMS (ESI): m/z 262 [M+H⁺].

Las siguientes preparaciones muestran cómo pueden sintetizarse los intermedios usados en la preparación de los Ejemplos descritos anteriormente.

Preparación 1**(3S,5S)-3-(2-Etilbutil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona**

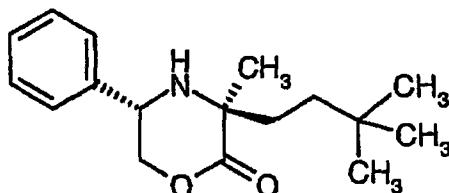
Se añadió lentamente eterato de trifluoruro de boro (5,85 ml, 46 mmol) a una solución de (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (4,35 g, 23 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) en tetrahidrofurano a -78°C. La solución se agitó durante 50 minutos y después se añadió una solución del reactivo de Grignard preparado a partir de 3-(bromometil)pentano (10,9 g, 66 mmol) y limaduras de magnesio (2,5 g, 99 mmol) en éter (250 ml) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 75 minutos más a -78°C y después se dejó calentar a -20°C y se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado (100 ml). Se añadió más tetrahidrofurano (100 ml) y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano a pentano:éter (30:70) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,21 g).

129
~~129~~

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,79 (c, 6H), 1,26-1,35 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,63 (dd, 1H), 1,91 (dd, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z 276 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación 2

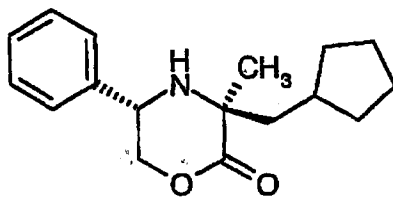
5 (3S,5S)-3-(3,3-Dimetilbutil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona



Una suspensión de magnesio Rieke (343 mg, 14,1 mmol) en tetrahidrofurano (13,7 ml) se añadió a una solución de 1-yodo-3,3-dimetilbutano en éter dietílico (50 ml) durante un periodo de veinte minutos y la reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se usaron la solución de reactivo de Grignard y (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (1 g, 5,28 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) de acuerdo con el método de la Preparación 1 para generar el compuesto del título. La cantidad total de compuesto sintetizado fue de 0,394 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,91 (s, 9H), 1,13-1,31 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,67-1,77 (s a, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 4,31-4,43 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z 276 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación 3

(3S,5S)-3-(Ciclopentilmetil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona

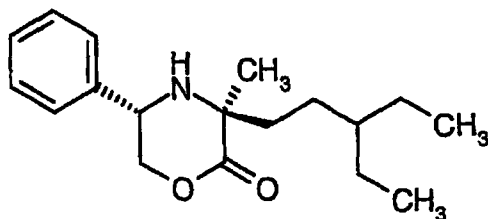


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en la Preparación 1 usando (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (1 g, 5,28 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) y (yodometil)ciclopentano. La cantidad total de compuesto sintetizado fue de 0,426 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,12-1,22 (m, 2H), 1,43-1,65 (m, 8H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,13-2,18 (m, 1H), 4,23-4,42 (m, 3H), 7,31-7,45 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z 274 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación 4

(3S,5S)-3-(3-Etilpentil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona

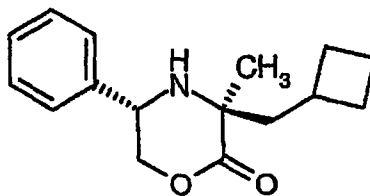
130
130

El compuesto del título se preparó a partir de (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (0,454 g, 2,39 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) y 1-bromo-3-etilpentano (véase *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 201-205) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Preparación 1. La cantidad total de compuesto sintetizado fue de 0,07 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,91 (s, 9H), 1,13-1,31 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,67-1,77 (s a, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 4,31-4,43 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z 276 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación 5

(3S,5S)-3-(Ciclobutilmetil)-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona

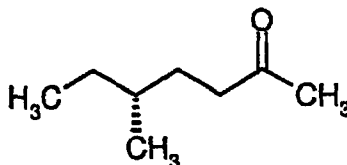


El compuesto del título se preparó a partir de (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (1 g, 5,28 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) y (bromometil)ciclobutano de acuerdo con el procedimiento resumido en la Preparación 1. La cantidad total de compuesto sintetizado fue de 0,445 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,43 (s, 3H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,33-4,37 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z 260 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación 6

(5R)-5-Metilheptan-2-ona



Se añadieron dicitclohexil carbodiimida (9,51 g, 46,1 mmol), N,N'-dimetil-4-aminopiridina (1,13 g, 9,2 mmol) y trietilamina (6,4 ml, 46,1 mmol) a una solución de

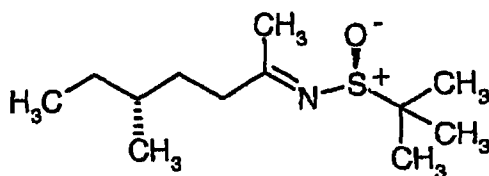
131
137

ácido de Meldrum (6,64 g, 46,1 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadió ácido (4R)-4-metilhexanoico (6 g, 46,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite naranja. Se añadieron ácido acético (50 ml) y agua (50 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de que se enfriara la solución a temperatura ambiente, ésta se extrajo con pentano (100 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano a 19:1 de pentano:éter dietílico para dar el compuesto del título (2,8 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,82-0,88 (6H, m), 1,07-1,19 (1H, m), 1,25-1,41 (3H, m), 1,54-1,64 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,34-2,47 (2H, m).

Preparación 7

N-[(1E,4R)-1,4-dimetilhexilideno]-(S)-2-metilpropano-2-sulfinamida

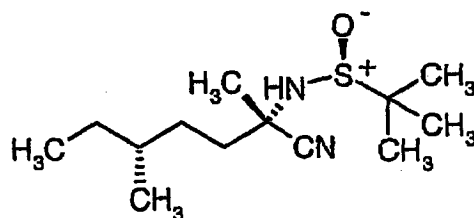


Una solución de (5R)-5-metilheptan-2-ona (3 g, 23,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a una solución de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida y tetraetóxido de titanio (9,8 ml, 46,8 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó a 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y después se vertió en salmuera (100 ml). Las capas se agitaron vigorosamente durante 2 minutos y después se filtraron. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de 1:9 de acetato de etilo:pentano y después 3:17 de acetato de etilo:pentano. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,6 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,82-0,91 (6H, m), 1,10-1,23 (10H, m), 1,29-1,43 (3H, m), 1,54-1,65 (1H, m), 2,15 (0,6H, s), 2,30 (2,4H, s), 2,32-2,72 (2H, m). LRMS : m/z ESI 232 [M+H⁺].

Preparación 8

N-[(1S,4R)-1-Ciano-1,4-dimetilhexil]-2-metilpropano-(S)-2-sulfinamida



Se añadió isopropanol (0,63 ml, 8,2 mmol) a una mezcla de una solución 1 molar de cianuro de dietilaluminio en tolueno (12,3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió a -78°C.

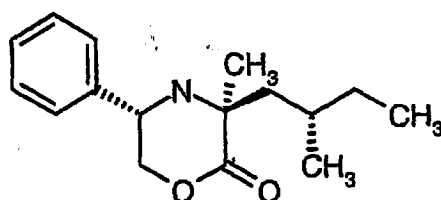
5 Se añadió gota a gota una solución del compuesto de la Preparación 7 (1,9 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 2 minutos. Después, la reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -20°C y se vertió sobre una mezcla agitada vigorosamente de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se filtró a

10 través de Arbocel® y la capa de acetato de etilo se separó y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de 1:4 acetato de etilo:pentano y después 3:7 de acetato de etilo:pentano. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,10 g).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,86-0,93 (6H, m), 1,13-1,26 (10H, m), 1,29-1,44 (3H, m), 1,48-1,57 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,81-1,98 (2H, m), 3,41 (1H, s). LRMS (APCI): m/z 259 [M+H⁺].

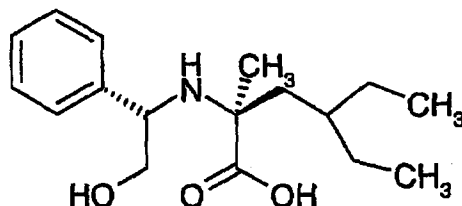
Preparación 9

(3S,5S)-3-Metil-3-[(2S)-2-metilbutil]-5-fenilmorfolin-2-ona



20 El compuesto del título se preparó a partir de (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (1 g, 5,28 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) y (2S)-1-yodo-2-metilbutano de acuerdo con el procedimiento indicado en la Preparación 1. La cantidad total de compuesto sintetizado fue de 0,586 g.

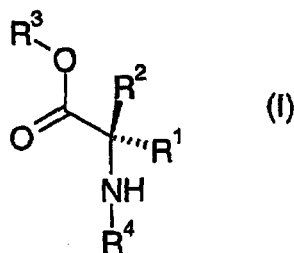
25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,85-0,88 (m, 3H), 0,94-0,96 (m, 3H), 1,17-1,40 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,60 (s a, 1H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H), 4,22-4,42 (m, 3H), 7,28-7,42 (m, 5H). LRMS (ESI): m/z [M+H⁺].

Preparación 10Ácido 4-etil-2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-2-metil-hexanoico

- A una solución de (5S)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-2-ona (5 g, 26,4 mmol, véase el documento WO-A-02/051983) en 2-metiltetrahydrofurano anhidro (50 ml) se le añadió complejo de trifluoruro de boro y tetrahydrofurano (5,8 ml, 52,8 mmol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno a -78°C . Después, la solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Después, se añadió bromuro de (2-etilbutil)magnesio en forma de una solución en tetrahydrofurano (170 ml, 0,16 M, 27,7 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C durante la adición. La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas más. Después, se añadió ácido acético (0,6 ml 10,6 mmol) y la solución se calentó a 22°C . Después, se añadió cloruro amónico acuoso saturado (50 ml) seguido de agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se retuvo. Después, la solución resultante se destiló a sequedad al vacío. Después, se añadió tolueno (75 ml), la solución orgánica se lavó con agua (25 ml) y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se retuvo. Después, se añadió ácido clorhídrico acuoso (100 ml, 1,5 M) y la mezcla bifásica resultante se calentó a 30°C y se agitó durante 2 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se retuvo. Después, se añadió hidróxido sódico acuoso (al 47% p/p, 6 ml y después 2 M, 16 ml) para dar un pH de 5 por papel de pH. La suspensión resultante se agitó a 22°C durante 30 minutos y después el sólido se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (25 ml) y se secó a 60°C durante una noche al vacío para dar el compuesto del título (peso bruto 4,1 g, pureza de 95%, 14,0 mmol, rendimiento de 53%). p.f. 149°C ; ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz), δ : 0,83 (3H, t), 0,90 (3H, t) 1,06 (3H, s), 1,31-1,54 (5H, m) 1,73 (2H, d), 4,40 (1 H, t), 7,46-7,50 (5 H, m); LRMS (ES): m/z 293 [M^+].

134
~~134~~REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar el dolor en un mamífero, incluyendo un ser humano, que incluye la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, estando dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$ o $-\text{SR}^5$;

R^2 es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos flúor;

R^3 es H, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, indanilo o (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)oxycarboniloxi(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$);

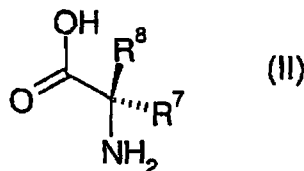
R^4 es H, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})-$, aril- $\text{C}(\text{O})-$, o un resto de un α -aminoácido natural unido a través de su grupo carboxilo para formar una amida;

R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o arilo;

arilo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-\text{NR}^6\text{R}^6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y ciano; y

R^6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$.

2. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde

R^7 es:

(a) alquilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ramificado, distinto de 4-metilpent-1-ilo y 1-metilpent-1-ilo;

(b) alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido con uno o más grupos flúor, distinto de 1-fluoroet-1-ilo, heptafluoropropilo, 2,2-ditri fluorometilet-1-ilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroet-

135
135

1-ilo, 2-fluoropent-1-ilo y 2-fluoro-3-metilbut-1-ilo;

(c) alquilo C_1-C_6 sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , distinto de ciclohexilmetilo;

(d) etilo sustituido con un grupo arilo, distinto de cuando arilo es fenilo o fenilo sustituido con un grupo $-NH_2$, yodo o metoxi (sin tener en cuenta otra sustitución);

(e) alquilo C_3-C_4 sustituido con arilo, distinto de cuando arilo es fenilo, 3,4-dihidroxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo;

(f) alquilo C_5-C_6 sustituido con arilo;

(g) alquilo C_1-C_2 sustituido con alcoxi C_5-C_6 ;

(h) alquilo C_3-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_6 ;

(i) alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquiloxi C_3-C_8 ;

(j) alquilo C_1-C_6 sustituido con ariloxi, distinto de (2-metoxifenil)oximetilo, (4-metoxifenil)oximetilo, (4-clorofenil)oximetilo, (2,6-dimetilfenil)oximetilo, (2-metoxi-5-clorofenil)oximetilo, (2-metoxi-5-fluorofenil)oximetilo y (2-metoxi-4-clorofenil)oximetilo;

(k) metilo sustituido con hexiltio o alquilo C_4-C_6 sustituido con alquiltio C_1-C_6 ;

(l) alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquiltio C_3-C_8 , distinto de ciclohexiltiometilo; o

(m) alquilo C_1-C_6 sustituido con ariltio, distinto de feniltiometilo, (4-clorofenil)tiometilo, (4-fluorofenil)tiometilo, 2-(feniltio)etilo, (4-clorofenil)tioetilo, (4-metoxifenil)tiometilo y (4-metoxifenil)tioetilo;

R^8 es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos flúor;

arilo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-NR^9R^9$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_6 y ciano; y

R^9 es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 .

3. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^8 es metilo.

4. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que R^7 es

(a) alquilo C_6-C_7 ramificado, distinto de 4-metilpent-1-ilo y 1-metilpent-1-ilo;

alquilo C_1-C_2 sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , distinto de ciclohexilmetilo;

136
136

alquilo C₁-C₂ sustituido con ariloxi, distinto de (2-metoxifenil)oximetilo, (4-metoxifenil)oximetilo, (4-clorofenil)oximetilo, (2,6-dimetilfenil)oximetilo, (2-metoxi-5-clorofenil)oximetilo, (2-metoxi-5-fluorofenil)oximetilo y (2-metoxi-4-clorofenil)oximetilo; 2-metilbutilo; o clorofenilmetilo; o

- 5 (b) 2-etil-but-1-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3-etilpent-1-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 4-metilpent-1-ilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclopropilet-1-ilo, 2-(feniloxi)et-1-ilo o (3-clorofenil)metilo.

- 10 5. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde el compuesto se selecciona entre:

ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico;
ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico-benceno;
2,5,5-trimetil-L-norleucina;
ácido (2S)-2-amino-3-ciclopentil-2-metilpropanoico;
15 ácido (2S)-2-amino-5-etil-2-metilheptanoico;
ácido (2S)-2-amino-3-ciclobutil-2-metilpropanoico; y
ácido (2S,5R)-2-amino-2,5-dimetilheptanoico;
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

- 20 6. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 25 7. Un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, para uso como un medicamento.

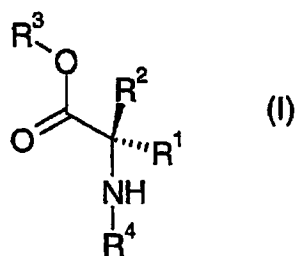
- 30 8. Una combinación que incluye un compuesto de fórmula (II) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y otro compuesto farmacológicamente activo.

137
~~137~~

Resumen

Derivados de Aminoácidos

La presente invención se refiere a un método para tratar el dolor usando un
5 compuesto de fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente. La invención
también se refiere a ciertos nuevos derivados de fórmula (I).

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

138
~~138~~

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT N° 71.1)

A
Para:
Drouin, Stéphane
Pfizer Research and Development
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRAN BRETAÑA

Fecha de envío
(día/mes/año)

05.04.2007

Referencia del Solicitante o Agente

PC32769A

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/IB2006/001086

19.04.2006

28.04.2005

Solicitante

PFIZER LIMITED

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4. **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del
Examen Preliminar Internacional
Oficina Europea de Patentes
D-80296 Munich
Tel. +49 89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Funcionario Apoderado

Parriche, Sandrine

Tel: +49.89.2399-7890

139
~~139~~

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente PC32769A	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/IB2006/001086	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 19.04.2006	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 28.04.2005
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. A61K31/198		
Solicitante Pfizer Limited		

1. Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
2. Este INFORME comprende, en total, 8 hojas, incluida esta carátula.
3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
- a. ☒ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 4 hojas; aquí se trata de:
- ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).
- ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
- b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) > en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:
- ☒ Campo N° I Fundamento del informe
- ☐ Campo N° II Prioridad
- ☒ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Carencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 2006-05-12	Fecha de confección de este informe 04.04.2007
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. ++49 89 2399-0; Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Seufert, Grudrun Tel: +49 89 2399-8330

146
~~140~~

Campo N° I	Fundamento del informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☒ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)
2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1 – 59 originalmente presentada.

Reivindicaciones, N°

1 – 8 originalmente presentada.

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (especificar):
 - ☐ Eventuale(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (especificar):
 - ☐ Eventuale(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

* Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/IB2006/001086

141
X

Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas acerca de si la invención reivindicada es considerada como novedosa, descansa en actividad inventiva (no obvio) o es aplicable industrialmente.

- ☐ La solicitud internacional completa
- ☒ Reivindicaciones Nos. 1 (por aplicación industrial)

Porque:

- ☒ La solicitud internacional completa o las reivindicaciones N° 1 (relacionada a la aplicabilidad industrial) mencionadas anteriormente se refieren al objeto siguiente, para el cual no es necesario efectuar un Examen preliminar Internacional (*especificar*):

Ver hoja separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*se ruega especificar detalladamente*) o las reivindicaciones N° 3 mencionadas anteriormente son tan poco claras que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente están tan poco apoyadas por la descripción que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (*especificar*):
- ☐ no se realizó ningún Informe de Búsqueda Internacional para tales reivindicaciones N° (relacionada a la aplicabilidad industrial).
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
 - ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.
 - ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
 - ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ 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

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/IB2006/001086

142
~~142~~

Campo N° V	Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución
------------	--

- | | |
|----|---|
| 1. | Resolución |
| | Novedad (N) |
| | Sí Reivindicaciones: <u>1-18</u> |
| | No Reivindicaciones: |
| | Actividad inventiva (IS) |
| | Sí Reivindicaciones: <u>5</u> |
| | No Reivindicaciones: <u>1-4, 6-8</u> |
| | Aplicabilidad industrial (IA) |
| | Sí Reivindicaciones: <u>2-8</u> |
| | No Reivindicaciones: |
| 2. | Documentos y aclaraciones (regla 70.7): |
| | ver hoja adjunta |

143
243

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/001086

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: DATABASE CAPLUS (Online) CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; No. de acceso a base de datos 1985:571992
D2: WO 2005/016331 A
D3: WO 02/30871 A

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La reivindicación 1 se relaciona con materia considerada por esta Autoridad cubierta por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia en esta reivindicación (Artículo 34(a) (i) del PCT) .

Ítem V

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

Novedad

La presente solicitud se refiere a un método para el tratamiento de dolor, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I) (reivindicación 1) , compuestos de la fórmula (II) (reivindicación 2) , su uso como medicamento (reivindicación 7) y composiciones farmacéuticas que los contengan (reivindicaciones 6 y 8) .

Ninguno de los documentos disponibles describe el uso de un compuesto que esté dentro del alcance de la fórmula (I) para el tratamiento de dolor o los compuestos de la fórmula (II) . El antecedente D1 divulga propiedades analgésicas del alfa- metil dopa, el cual sin embargo no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1, y ha sido excluido originalmente del alcance de la reivindicación 2. El antecedente D2 se refiere a aminoácidos sustituidos con N- benzoil dimetilo, los cuales ya no están dentro del alcance de la reivindicación 1. La reivindicación 2 no incluyen derivados N- sustituidos.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1- 8 parecen cumplir con el requisito del Artículo 33(2) del PCT.

Nivel Inventivo

Los compuestos para el tratamiento de dolor son bien conocidos en el estado de la técnica, ver los antecedentes D1, D2 ó D3. A la luz de estos antecedentes, el problema por resolverse por el presente invento por ende puede considerarse como el de intentar proporcionar compuestos adicionales para el tratamiento del dolor.

~~144~~

El problema ha sido resuelto por los compuestos explícitamente preparados (ver la solicitud páginas 42- 43) . Sin embargo, los compuestos preparados representan apenas una pequeña parte de los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2, por ejemplo el residuo R⁷ siempre es un grupo alquilo saturado, el cual puede ser sustituido por un grupo cicloalquilo. Para ser considerado inventivo, el problema técnico debe ser resuelto sobre la totalidad del alcance de la reivindicación 2 básicamente. La solicitud no contiene los datos suficientes para demostrar que el problema técnico sea resuelto sobre la totalidad del alcance de la reivindicación 2 básicamente. Sin tales datos no puede reconocerse un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) .

Los argumentos presentados por el solicitante junto con un capítulo reivindicatorio modificado no se consideran convincentes. Según lo argumenta el solicitante, si bien está establecido en el campo de la química medicinal que pequeños cambios en la estructura química pueden influir de manera importante sobre actividad de un compuesto, y si no fuera inesperado que la introducción de un sustituto de metilo en la posición alfa del aminoácido, lo cual es la diferencia esencial entre D3 y la materia presente reivindicada, resultaría en compuestos con la actividad deseada, entonces tampoco es inesperado o predecible que todos los compuestos dentro del alcance de la reivindicación 1 y 2, que pueden diferir significativamente con respecto a los compuestos aparentemente preparados y probados, tengan la actividad deseada. Es por consiguiente, sin contar con más datos, no creíble que toda la materia presentemente reivindicada resuelva el problema técnico. Adicionalmente, debe notarse que un aminoácido sustituido con alfa- metilo para el tratamiento de dolor ya es conocido a partir de D1, aún si un mecanismo exacto no ha sido establecido.

Se considera que la materia de la reivindicación dependiente 5 cumple con el requisito del Artículo 33(3) del PCT.

Adicionalmente, para que una reivindicación de compuestos usando una fórmula Markush sea considerada uniforme (Regla 13.1 del PCT) , los compuestos reivindicados deberían tener en común una fracción estructural la cual sea distinta a la luz del estado de la técnica anterior. Con respecto a D1 y todas las condiciones presentes en la reivindicación 2, tal fracción estructural novedosa común no está presente. No es aparente que el compuesto de D1 tenga una diferente modalidad de actividad, aún si su mecanismo de acción preciso no haya sido descrito.

Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 1 sobre si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

No hay objeciones con respecto a la aplicación industrial para las reivindicaciones 2- 8.

Objeciones adicionales:

145
~~245~~

Los clatratos, complejos de fármaco y huésped, profármacos o metabolitos de compuestos de la fórmula (I) (ver la solicitud páginas 8- 10) no están dentro del alcance de las reivindicaciones. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción conlleva a cierta duda con respecto a la materia para la cual la protección se busca, por lo tanto dando poca claridad a las reivindicaciones, Artículo 6 del PCT. Tampoco hay una divulgación suficiente con respecto a estos compuestos (Artículo 5 del PCT) .

Adicionalmente, si las reivindicaciones 1 y 2 deben considerarse como si se refirieran a un compuesto con una estereoquímica definida, entonces la declaración en la página 8, línea 18 refiriéndose a isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula (I) como parte del invento es inconsistente con las reivindicaciones, y así las cosas dejan a las reivindicaciones con poca claridad, Artículo 6 del PCT.

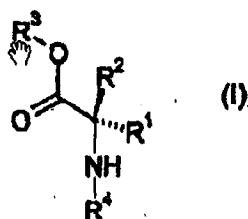
En la página 47, línea 20, ciertos compuestos intermedios están indicados como parte del invento. Sin embargo, no se han identificado y/o hacen parte de las reivindicaciones ninguno de tales compuestos intermedios. Esta declaración en la descripción detallada conlleva a cierta duda con respecto a la materia para la cual la protección se busca, por lo tanto dando poca claridad a las reivindicaciones, Artículo 6 del PCT.

Contrario a los requisitos establecidos por la Regla 5.1(a) (ii) del PCT, el estado de la técnica anterior relevante divulgados en los documentos D1- D3 no se menciona en la descripción ni tampoco se mencionan estos documentos en la presente.

146

Reivindicaciones

1. Un método para tratar dolor en un mamífero, incluyendo un humano, el cual incluye la administración en dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es C_{1-6} alquilo, dicho C_{1-6} alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo, - R^5 , - OR^5 ó - SR^5 ;

R^2 es metilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos fluoro;

R^3 es H, (C_{1-6} alquilo), arilo, indanilo ó (C_{1-6} alquilo) oxicarboniloxi (C_{1-6} alquilo);

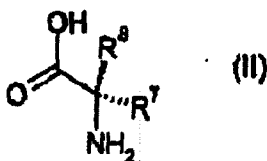
R^4 es H;

R^5 es C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo;

arilo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustitutos seleccionados entre halo, - NR^6R^6 , C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi y ciano; y

R^6 es H, C_{1-6} alquilo ó C_{3-6} cicloalquilo.

2. Un compuesto de la fórmula (II) :



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^7 es:

- (a) C_{6-10} alquilo ramificado, diferente a 4- metilpent- 1- il y 1- metilpent- 1- il;
- (b) C_{2-6} alquilo sustituido por uno o más grupos fluoro, en lugar de 1- fluoroet- 1- ilo, heptafluoropropilo, 2,2- ditrifluorometilet- 1- ilo, pentafluoroetilo, 2- fluoroet- 1- ilo, 2- fluoropent- 1- ilo, y 2- fluoro- 3- metilbut- 1- ilo;

147

- (c) C₁₋₆ alquilo sustituido por un grupo C₃₋₆ cicloalquilo, diferente a ciclohexilmetilo;
- (d) etilo sustituido por un grupo arilo, diferente a cuando arilo es fenilo o fenilo sustituido por un grupo -NH₂, yodo o metoxilo (sin importar otras sustituciones);
- (e) C₃₋₄ alquilo sustituido por un arilo, diferente a cuando arilo es fenilo, 3,4-dihidroxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo;
- (f) C₅₋₆ alquilo sustituido por arilo;
- (g) C₁₋₂ alquilo sustituido por C₅₋₆ alcoxilo;
- (h) C₃₋₆ alquilo sustituido por C₁₋₆ alcoxilo;
- (i) C₁₋₆ alquilo sustituido por C₃₋₆ cicloalcoxilo;
- (j) C₁₋₆ alquilo sustituido por ariloxilo, diferente a (2-metoxifenil) oximetilo, (4-metoxifenil) oximetilo, (4-clorofenil) oximetilo, (2,6-dimetilfenil) oximetilo, (2-metoxi-5-clorofenil) oximetilo, (2-metoxi-5-fluorofenil) oximetilo y (2-metoxi-4-clorofenil) oximetilo;
- (k) metilo sustituido por hexiltío o un C₄₋₆ alquilo sustituido por C₁₋₆ alquilotío;
- (l) C₁₋₆ alquilo sustituido por C₃₋₆ cicloalquiltío, diferente a ciclohexiltiometilo; o
- (m) C₁₋₆ alquilo sustituido por ariltío, diferente a feniltiometilo, (4-clorofenil) tiometilo, (4-fluorofenil) tiometilo, 2- (feniltio) etilo, (4-clorofenil) tioetilo, (4-metoxifenil) tiometilo y (4-metoxifenil) tioetilo;

R⁸ es metilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fluoro;

arilo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustitutos seleccionados entre halo, -NR⁸R⁹, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxilo y ciano; y

R⁹ es H, C₁₋₆ alquilo ó C₃₋₆ cicloalquilo.

3. Un compuesto de la fórmula (II) según la reivindicación 2, en donde R⁶ es metilo.

4. Un compuesto de la fórmula (II) según la reivindicación 2 ó 3, en donde R⁷ es:

(a) C₆₋₇ alquilo ramificado, diferente a 4-metilpent-1-il y 1-metilpent-1-il; C₁₋₂ alquilo sustituido por un grupo C₃₋₆ cicloalquilo, diferente a ciclohexilmetilo; C₁₋₂ alquilo sustituido por ariloxilo, diferente a (2-metoxifenil) oximetilo, (4-metoxifenil) oximetilo, (4-clorofenil) oximetilo, (2,6-dimetilfenil) oximetilo, (2-metoxi-5-clorofenil) oximetilo, (2-metoxi-5-fluorofenil) oximetilo y (2-metoxi-4-clorofenil) oximetilo; 2-metilbutilo; ó clorofenilmetilo; ó

(b) 2-etil-but-1-il, 3,3-dimetilbut-1-il, 3-etilpent-1-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 4-metilpent-1-ilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclopropilet-1-ilo, 2-(feniloxi) et-1-ilo ó (3-clorofenil) metilo.

5. Un compuesto de la fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el compuesto es seleccionado entre:

ácido (2S) - 2-amino-4-etil-2-metilhexanóico;

2,5,5-trimetil-L-norleucina;

ácido (2S) - 2-amino-3-ciclopentil-2-metilpropanóico;

ácido (2S) - 2-amino-5-etil-2-metilheptanóico;

ácido (2S) - 2-amino-3-ciclobutil-2-metilpropanóico; y

ácido (2S,5R) - 2- amino- 2,5- dimetilheptanóico;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (II) , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal cual se define en cualquiera de las reivindicaciones 2- 5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de la fórmula (II) , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal cual se define en cualquiera de las reivindicaciones 2- 5, para uso como un medicamento.

8. Una combinación que incluye un compuesto de la fórmula (II) tal cual se define en cualquiera de las reivindicaciones 2- 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro compuesto farmacológicamente activo.

148
~~140~~

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

10 APR 2007

PCT

To:

Drouin, Stéphane
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

PASS TO
FOREIGN FILING

Date of mailing
(day/month/year)

05.04.2007

Applicant's or agent's file reference
PC32769A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2006/001086

International filing date (day/month/year)
19.04.2006

Priority date (day/month/year)

28.01.2005

Applicant
Pfizer Limited

DOCKETED

Due Date

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Parriche, Sandrine

Tel. +49 89 2399-7890



150
160

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 PC32769A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/B2006/001086	International filing date (day/month/year) 19.04.2006	Priority date (day/month/year) 28.04.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/198		
Applicant Pfizer Limited		
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 <u>8</u> 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 <u>4</u> 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 607 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 2006-05-12	Date of completion of this report 05.04.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Seufert, Gudrun Telephone No. +49 89 2399-8330 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/001086

151

151

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-59

as originally filed

Claims, Numbers

1-8

filed with telefax on 28.02.2007

- ☐ 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/IB2006/001086

152
152

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. 1 for industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1 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 (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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/B2006/001086

153

153

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	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>5</u>
	No: Claims	<u>1-4, 6-8</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>2-8</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No. **154**

PCT/IB2006/001086

Reference is made to the following documents:

- D1 DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1985:571992
- D2 WO 2005/016331 A
- D3 WO 02/30871 A

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 1 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V. Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

Novelty

The present application refers to a method for the treatment of pain comprising administering a compound of formula (I) (claim 1), compounds of formula (II) (claim 2), their use as medicament (claim 7) and pharmaceutical compositions comprising them (claims 6 and 8).

None of the available documents describes the use of a compound falling within the scope of formula (I) for the treatment of pain or the compounds of formula (II). Document D1 discloses analgesic properties of alpha-methyl dopa, which however does not fall within the scope of claim 1, and has been excluded originally from the scope of claim 2. Document D2 refers to N-Benzoyl dimethyl substituted amino acids, which no longer fall within the scope of the claim 1. Claim 2 does not include N-substituted derivatives.

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

International application No. **155**
185

PCT/IB2006/001086

Claims 1-8 therefore appear to meet the requirement of Art. 33(2) PCT.

Inventive step

Compounds for the treatment of pain are well known in the art, see the documents D1, D2 or D3. In view of this prior art the problem to be solved by the present invention may therefore be considered as providing further compounds for the treatment of pain.

The problem has been solved by the explicitly prepared compounds (see application page 42-43). However, the prepared compounds represent only a small part of the compounds of claims 1 and 2, for example the residue R⁷ is always a saturated alkyl group, which may be substituted by a cycloalkyl group. To be considered inventive the technical problem must be solved over basically the whole scope of claim 2. The application does not contain sufficient data to demonstrate that the technical problem is solved over basically the whole scope of claim 2. Without such data no inventive step can be acknowledged (Art. 33(3) PCT).

The arguments submitted by the applicant together with an amended set of claims are not considered to be convincing. If, as the applicant has argued, it is well established in the medicinal chemistry field that small changes in chemical structure can greatly influence the activity of a compound, and if it was not foreseeable that the introduction of a methyl substituent in the alpha-position of the amino acid, which is the essential difference between D3 and the presently claimed subject-matter, would result in compounds with the desired activity, then it is also not foreseeable or predictable that all the compounds within the scope of claim 1 and 2, which can differ significantly from the apparently prepared and tested compounds, have the desired activity. Without any further data it is therefore not credible that all the presently claimed subject-matter solve the technical problem. Additionally, it should be noted that an alpha-methyl substituted amino acid for the treatment of pain is already known from D1, even if an exact mechanism has not been established.

The subject-matter of the dependent claim 5 is considered to meet the requirement of Art. 33(3) PCT.

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

International application No.

PCT/IB2006/001086

15b
156

Additionally, in order for a claim to compounds using a Markush formula to be regarded as uniform (Rule 13.1 PCT) the claimed compounds should have in common a structural moiety which is distinctive in view of the prior art. With regard to D1 and all the provisos present in claim 2, such a common novel structural moiety is not present. It is not apparent that the compound of D1 has a different mode of activity, even if its precise mechanism of action has not been described.

Industrial applicability

For the assessment of the present claim 1 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

There are no objections with regard to industrial applicability for claims 2-8.

Further objections:

Clathrates, drug-host complexes, prodrugs or metabolites of compounds of formula (I) (see application pages 8-10) do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT. There is also no sufficient disclosure with regard to these compounds (Art. 5 PCT).

Furthermore, if claim 1 and 2 should be considered as referring to a compound with a defined stereochemistry, then the statement on page 8, line 18 referring to optical isomers of compounds of formula (I) as part of the invention is inconsistent with the claims, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

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

International application No.

PCT/IB2006/001086

On page 47, line 20 certain intermediates are indicated as part of the invention. However, no such intermediates have been identified and/or form part of the claims. This statement in the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

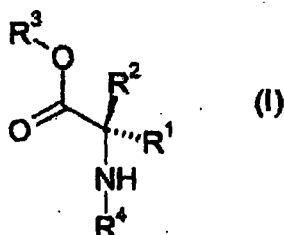
Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

PC32769A

- 60 -

Claims

1. A method of treating pain in a mammal, including a human being, including administering to said mammal an effective amount of a compound of formula



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R¹ is C₁-C₆ alkyl, said C₁-C₆ alkyl being optionally substituted by one or more halo, -R⁵, -OR⁵ or -SR⁵ groups;

R² is methyl, optionally substituted by one or more fluoro groups;

R³ is H, (C₁-C₆ alkyl), aryl, indanyl or (C₁-C₆ alkyl)oxycarbonyloxy(C₁-C₆ alkyl);

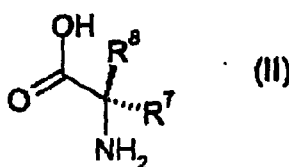
R⁴ is H;

R⁵ is C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl or aryl;

aryl is phenyl or naphthyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from halo, -NR⁶R⁶, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy and cyano; and

R⁶ is H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl.

2. A compound of formula (II):



PC32769A

- 81 -

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R⁷ is:

- (a) branched C₅-C₁₀ alkyl, other than 4-methylpent-1-yl and 1-methylpent-1-yl;
- (b) C₂-C₈ alkyl substituted by one or more fluoro groups, other than 1-fluoroethyl-1-yl, heptafluoropropyl, 2,2-difluoromethyleth-1-yl, pentafluoroethyl, 2-fluoroethyl-1-yl, 2-fluoropent-1-yl and 2-fluoro-3-methylbut-1-yl;
- (c) C₁-C₈ alkyl substituted by one C₃-C₈ cycloalkyl group, other than cyclohexylmethyl;
- (d) ethyl substituted by one aryl group, other than where aryl is phenyl or phenyl substituted by an -NH₂, iodo or methoxy group (regardless of other substitution);
- (e) C₃-C₄ alkyl substituted by aryl, other than where aryl is phenyl, 3,4-dihydroxyphenyl or 3,4-dimethoxyphenyl;
- (f) C₅-C₈ alkyl substituted by aryl;
- (g) C₁-C₂ alkyl substituted by C₅-C₈ alkoxy;
- (h) C₃-C₈ alkyl substituted by C₁-C₈ alkoxy;
- (i) C₁-C₈ alkyl substituted by C₃-C₈ cycloalkyloxy;
- (j) C₁-C₈ alkyl substituted by aryloxy, other than (2-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-chlorophenyl)oxymethyl, (2,6-dimethylphenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-chlorophenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-fluorophenyl)oxymethyl and (2-methoxy-4-chlorophenyl)oxymethyl;
- (k) methyl substituted by hexylthio or C₄-C₈ alkyl substituted by C₁-C₈ alkylthio;
- (l) C₁-C₈ alkyl substituted by C₃-C₈ cycloalkylthio, other than cyclohexylthiomethyl; or
- (m) C₁-C₈ alkyl substituted by arylthio, other than phenylthiomethyl, (4-chlorophenyl)thiomethyl, (4-fluorophenyl)thiomethyl, 2-(phenylthio)ethyl, (4-chlorophenyl)thioethyl, (4-methoxyphenyl)thiomethyl and (4-methoxyphenyl)thioethyl;

160
X60

PC32769A

- 62 -

R^6 is methyl, optionally substituted with one or more fluoro groups;

aryl is phenyl or naphthyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from halo, $-NR^9R^9$, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy and cyano; and

R^9 is H, C_1-C_6 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl.

3. A compound of formula (II) according to claim 2, wherein R^6 is methyl.

4. A compound of formula (II) according to claim 2 or claim 3, wherein R^7 is

- (a) branched C_6-C_7 alkyl, other than 4-methylpent-1-yl and 1-methylpent-1-yl; C_1-C_2 alkyl substituted by one C_3-C_8 cycloalkyl group, other than cyclohexylmethyl; C_1-C_2 alkyl substituted by aryloxy, other than (2-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-methoxyphenyl)oxymethyl, (4-chlorophenyl)oxymethyl, (2,6-dimethylphenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-chlorophenyl)oxymethyl, (2-methoxy-5-fluorophenyl)oxymethyl and (2-methoxy-4-chlorophenyl)oxymethyl; 2-methylbutyl; or chlorophenylmethyl; or
- (b) 2-ethyl-but-1-yl, 3,3-dimethylbut-1-yl, 3-ethylpent-1-yl, 3-methylpent-1-yl, 2-methylbut-1-yl, 4-methylpent-1-yl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclopropyleth-1-yl, 2-(phenyloxy)eth-1-yl or (3-chlorophenyl)methyl.

5. A compound of formula (II) according to any one of claims 2 to 4, wherein the compound is selected from:

(2S)-2-amino-4-ethyl-2-methylhexanoic acid;

2,5,5-trimethyl-L-norleucine;

(2S)-2-amino-3-cyclopentyl-2-methylpropanoic acid;

(2S)-2-amino-5-ethyl-2-methylheptanoic acid;

(2S)-2-amino-3-cyclobutyl-2-methylpropanoic acid; and

(2S,5R)-2-amino-2,5-dimethylheptanoic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

PC32769A

- 63 -

~~161~~

6. A pharmaceutical composition including a compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 2 to 5, and a pharmaceutically acceptable excipient.

7. A compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 2 to 5, for use as a medicament.

8. A combination including a compound of formula (II) as defined in any one of claims 2 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and another pharmacologically active compound.

162



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☐

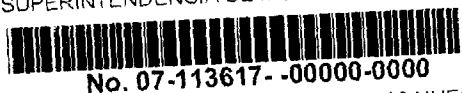
COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 07-113617- -00000-0000

Fecha: 2007-10-26 16:43:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

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

163

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

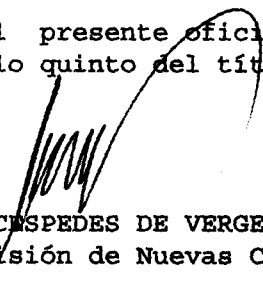
REFERENCIA	Radicación No.	7 113617
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/001086
	Fecha inicio fase nacional	28/11/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	15342

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 CUSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 NOV. 2007
adpall