

RAISBECK LARA RODRÍGUEZ & RUEDA  
MIEMBROS DE LA FIRMA  
**BAKER & M<sup>C</sup>KENZIE**

AVENIDA 82 N° 10 82 Piso 8  
TELÉFONO (57 1) 6341500  
BOGOTÁ, D C COLOMBIA  
WWW.BAKERINFO.COM  
OFFICE BOGOTÁ@BAKERNET.C

404  
396

Radica ion 00058-6 0002 Folios 2  
Fecha (m/d/a): 2002-08-13 16:39:16  
Tra ite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 535 PETICION  
Depositaric 2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref Expediente No 00 058.846

Solicitud de Patente de Invención Titulada

'DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO-1H PIRIDO[1,2  
A]PIRAZINA 2 7 SUSTITUIDA COMO LIGANDOS  
PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA  
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA  
DECISION 486, GACETA No. 518**

CARLOS R. OLARTE mayor de edad y vecino de Bogotá, D C identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318 000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C C No 79 782 747 de Bogotá  
T P 74 295

Anexos Recibo por \$ 318 000 pesos  
FTTTP2000-00011 20002.DOC

405  
397

MIT 800176089 2  
"SUPERINDUSTRIA Y CIENC"  
Radicación : 00058046 00000000: Folios 2  
Fecha (AMD): 2002-06-13 16 39 00  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 41 122  
FECHA JUNIO 24 DE 2002

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No PAGO | FECHA PGO  | Vr PAGO       |
|------------------|--------------|---------------|-------------|---------|------------|---------------|
| JORGE LUIS GOMEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050 00110 6 | 4317419 | 24/06/2002 | 39 418 000 00 |

##### CONCEPTO #####

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|--------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005 01 01 | SOLICITUDES                          |                |
|      |             | 85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 318 000 00     |
|      |             | TOTAL                                | \$ 318 000 00  |

SOM TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No \_\_\_\_\_

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá D C

Doctor  
CARLOS R. OLARTE  
(Apoderado)

|        |            |          |      |
|--------|------------|----------|------|
| ASUNTO | Radicación | 00058846 |      |
|        | Trámite    | 002      |      |
|        | Evento     | 001      |      |
|        | Actuación  | 430      |      |
|        | Oficio     |          | 8584 |
|        | Folios     | 007      |      |

Como resultado del examen de fondo realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica

**Documentos estudiados**

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios 249 a 379) y las reivindicaciones 1 a 10 (Folios 380 a 386)

La presente solicitud reivindica prioridad americana N.º US9 368984 de 05 de agosto de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9.º 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

**Objeto de invención**

La presente solicitud se titula "Derivados de la octahidro 1H pindo[1,2-a]pirazina 2,7 sustituida como ligandos para receptores de la serotonina"

El objeto de la presente solicitud se refiere a el uso de derivados de la 2,7 sustituido octahidro 1H pindo[1,2-a]pirazina farmacológicamente activos y sus sales de adición ácida. Los compuestos de esta solicitud son ligandos para los subtipos de receptores de serotonina especialmente el receptor 5HT<sub>1A</sub> y por consiguiente son útiles en el tratamiento de trastornos que pueden ser tratados al alterar (es decir incrementar o disminuir) la neurotransmisión mediada por serotonina.

Los derivados de la 2,7 sustituido octahidro 1H pindo[1,2-a]pirazina farmacológicamente activos de la fórmula I como se define a continuación también son ligandos de los subtipos de receptores de dopamina especialmente el receptor D<sub>4</sub> de la dopamina. También son por ejemplo la esquizofrenia que pueden ser tratados al alterar la neurotransmisión mediada por dopamina. La serotonina juega un papel en varios trastornos psiquiátricos incluyendo la ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, la depresión, náuseas y vómito, trastornos de alimentación y la migraña. La serotonina también juega un papel en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por trastornos en el sistema de serotonina el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento un compuesto de la formula I (ver folio 380) isómeros diastereoméricos y ópticos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasifico en la IPC A61K 31/435 31/498

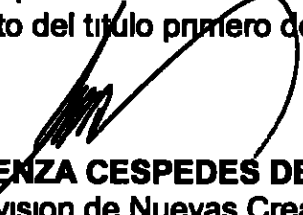
**Excepciones de Patentabilidad**

*El artículo 20 de la Decisión 486 se establece No serán patentables a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales o para preservar los vegetales o el medio ambiente A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas de los animales o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación c) las plantas los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales*

De acuerdo con lo anterior la(s) reivindicacion(es) 1 a 10 (Folios 380 a 386) que se refiere(n) a un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por trastornos en el sistema de serotonina no es (son) patentable(s) Además el compuesto que se administra en el método de tratamiento en mención ya estaba contemplado en los documentos US 5852031 (folios 408 a 410) y US 5122525 (folios 411 y 412) y tiene la misma actividad farmacológica es decir dicho compuesto es empleado para el tratamiento de esquizofrenia y como ansiolítico

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le indica que debe dar respuesta dentro del termino de sesenta dias contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión se denegará la patente

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N 10 de 2001

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijacion en lista de fecha 22 SET. 2005

|                            |                                       |                                 |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>N 1409 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código N 202005 | EXAMINADOR JURÍDICO<br>Código N |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|

[54] 2,7-SUBSTITUTED OCTAHYDRO-1H  
PYRIDO[1,2-A]PYRAZINE DERIVATIVES

[7] Inventors: Kishor A. Desai, Lady rd A t n F J  
Full N rw ch M rk A S r Okl  
S brook Il IC

[73] Assignee: Pfizer Inc, N w Y k N Y

[1] Appl. No. 809,145

[—] Filed: Aug. 24, 1995

[86] Int. Cl. No. PC1/IB95/00689

§ 371 D t M 26 1997

§ 102 ( ) D t M 26 1997

[87] PCT Pub. No. WO96/10571

PCT Pub. D t. Ap. 11 1996

Related U.S. Appl. No. D t

[C3] Continuation of U.S. No. 315,470 Sep. 21 1994 has claimed

[51] Int. Cl. C07D 471/04 A61K 31/505

[5] U.S. Cl. 514/279 44/238 544/95

[58] Field of Search 544/238 295  
44/359 514/249

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

|           |         |              |         |
|-----------|---------|--------------|---------|
| 3,388,128 | 6/1968  | Day et al    | 260/268 |
| 4,182,763 | 1/1980  | Caste et al  | 424/251 |
| 4,788,294 | 11/1988 | Stack        | 544/357 |
| 122,521   | 1990    | Bright et al | 14/240  |
| 1,703,449 | 10/1999 | Bright et al | 514/240 |
| 18,449    | 2/1993  | Cadk et al   | 544/272 |
| 5,631,514 | 11/1996 | Cadk et al   | 14/300  |
| 5,576,319 | 11/1996 | Baka et al   | 514/253 |

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

|          |         |                    |             |
|----------|---------|--------------------|-------------|
| 0107825  | 5/1984  | European Pat. Off. | C07D 471/04 |
| 0173634  | 3/1986  | Italian Pat. Off.  | C07D 295/08 |
| 02,7781  | 7/1987  | European Pat. Off. | C07D 401/12 |
| 034,1271 | 4/1990  | European Pat. Off. | C07D 401/04 |
| 0380217  | 8/1990  | European Pat. Off. | C07D 471/04 |
| 8705022  | 8/1987  | WIPO               | C07D 471/04 |
| 1,8144   | 7/1980  | WIPO               |             |
| 9213858  | 8/1992  | WIPO               |             |
| 21,561   | 1992    | WIPO               |             |
| 346111   | 4/1993  | WIPO               |             |
| 325,52   | 12/1993 | WIPO               |             |
| 9410145  | 5/1994  | WIPO               |             |
| 9410162  | 5/1994  | WIPO               |             |
| 9420450  | 7/1994  | WIPO               |             |
| 9420471  | 9/1994  | WIPO               | C07D 215/22 |
| 9420497  | 7/1994  | WIPO               | C07D 471/04 |
| 9410145  | 11/1994 | WIPO               | C07D 211/32 |
| 9410142  | 11/1994 | WIPO               | C07D 401/04 |

OTHER PUBLICATIONS

Chemical Abstracts, 1998, 124, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959,



3-[(7R 9 S)- (5 fl ro py m d yl)- 3,4,7,8,9,9  
oct h dro III py d [1-]p 7 1 1 1 1 1] 311  
hu xz x1 -one

(7R 9 S) 7 (4 fl ph )m thyl (5 fl  
p um d yl)- 3,4,6,7,8,9,9 oct hydro III p id  
[1-]pv zi

(7R 9 S)-7 (3,5-d fl roph )m thyl (5 fl r  
py m d yl)- 3,4,6,7,8,9,9 oct h dro IH py id  
[1-]pv

(7R 9 S) 7 (3,4-d fl rpl )m th l (5 fl  
l l yl) 3,4 (7,8 ) ) oct h dro IH py id  
[1-]p

(7R 9 S) 7 (3 y ph )m th l (5 fl  
p um l 2 l)- 3,4,6,7,8,9,9 -oct hydro III p id  
[1-]pv

(7R 9 S) 7 (4 y ph )m th l (5 fl  
py m d l)- 3,4,6,7,8,9,9 oct hyd IH py id  
[1-]ly

(7R 9 S) 7 (4 d ph )m th l (5 fl  
p um l l)-2,3,4 (7,8,9,9 oct h dro-IH pvr d  
[1-]pvr

(7R 9 S) 7-(4 fl ph ) th l (4 fl rph l)  
4,6,7,8,9,9 oct h dro III pvr d [1-]pyrazine

(7S 9 S) 7 (4 fl ph )m th l (5 fl  
l l yl) 2,3,4 (7,8 ) ) oct hydro III py l  
[1-]pv

(7S 9 S) 7 ( d m th y-4 fl ph n y)m thyl 2  
(5 fl r py m d yl) 2,3,4,6,7,8,9,9 oct h d  
IH py lo[1-]py

(7S 9 S) 7 ( l r m 4 fl rph x )m th l (5  
fl ro py m d vl)- 3,4,6,7,8,9,9 oct h dro III  
p l [1,2-a]pyra

(7S 9 S) 7-(4 fl l fl rom th lph )m th l  
( fl py m d 2 yl) 3,4,6,7,8,9,9  
oct h dro III py l [1-]p

(7S 9 S) 7 (3,5-d fl rpl )m thyl ( hl r  
py id yl) 3,4,6,7,8,9,9 oct h dro IH p rid [1-  
a]p

(7S 9 S) 7 (4 flu ph )m th l (5 hl  
py id 2 l) 2,3,4,6,7,8,9,9 -oct h dro III p do[1-  
a]pyrazine

(7S 9 S) 7 (4 fl ro m thylph )meth l (5  
fl r-p m d l)- 3,4 (7,8 ) ) oct h dro III  
pyrido[1-a]p

(7S 9 S) 7 ( 4-d fl ph )m thyl (5 fl ro  
p mid 2 yl) 2,3,4,6,7,8,9,9 oct h dro III py d  
[1-a]pyra

(7S 9 S) 7 (3 m thyl ph xy )m th l (5  
fl py m d 2 yl) 3,4 (7,8,9 ) oct h dro-III  
pyrido[1-]p

(7S 9 S) 7 (3,4 d fl ph n )m thyl (5  
fl r py m d 2 yl) 2,3,4 (7,8,9 ) oct hydro-IH  
p do[1-a]p

(7S 9 S) 7 (3 d fl ph n x )m thyl (5  
fl r p m d l) 3,4,6,7,8,9,9 oct hyl III  
p d [1-a]p

(7S 9 S) 7 (3 ph )m th l (5  
fl ro py d yl) 3,4 (7,8 ) ) oct hydro III  
py do[1-a]p

(7S 9 S) 7 (3 l fl r m th lph x )m thyl (5  
fl r py m d yl) 3,4 (7,8,9 ) -oct hydro III  
py do[1-a]py

(7S 9 S) 7 (4 l fl rom th lph )m th l (5  
fl r py m d yl) 2,3,4 (7,8,9 ) -oct hydro III  
p do[1-]p

(7S 9 S) 7 (3 l fl rom th y ph )m th l (5  
fl ro py m d 2 l) 3,4 (7,8 ) ) -oct hydro-IH  
py id [1,2-]pyra

(7S 9 S) 7 (3 m th ph )m thyl (5  
fl ro py d yl) 3,4,6,7,8,9,9 oct h dro IH  
py do[1-a]py

(7S 9 S) 7 (4 m th y ph )m th l (5  
fl ro py m d 2 l) 2,3,4,6,7,8,9,9 -oct hydro IH  
py do[1-a]p

d pha u t il cept il k l u t h n f

16 Aph rmace tic l ompo sition for tre tng preve t  
g disease cond tio th tre tme t preve tion t  
which l u affected f l i t d h l l g k p m  
med ted ne t sn ssu m mm l mp b D  
re tpt h d g fl t u l f p nd act rd ng  
u l m l r p l n u t lly accept il salt th n of nd  
pl rmac t il cept bl c

17 A m thod f tre t g sch x phn which mprises  
adm str g t m mm l ed t su h tr m t n  
ff tve m t f mpo l f l l pharm

cent call cept bl l th re t

# United States Patent [19]

Bright et al

[11] Patent Number 5,122,525

[45] Date of Patent Jun 16 1992

441  
403

## [54] BIS AZA BICYCLIC ANXIOLYTIC AGENTS

[75] Inventors Gene M. Bright, Groton; Kushor A. Desai, Ledyard; both of Conn.

[73] Assignee Pfizer Inc., New York, N.Y.

[21] Appl. No. 721,537

[22] Filed Jul 9 1991

[30] Foreign Application Priority Data

Sep. 1 1989 [WO] World Int. Prop. Q. PCT/US89/03811

[51] Int. Cl. C07D 401/14; C07D 471/04

[52] U.S. Cl. 514/249; 544/230; 544/295; 544/349

[58] Field of Search 514/249; 544/230, 295; 544/349

[56] References Cited

### U.S. PATENT DOCUMENTS

3,388,128 6/1968 Day 544/349  
4,339,579 7/1982 Freed 544/349

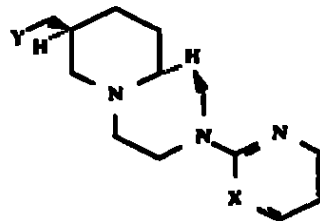
### FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO90/08144 7/1990 PCT Int. Appl. 544/295

Primary Examiner—C. Warren Lyle  
Assistant Examiner—James H. Turnpseed  
Attorney, Agent or Firm—Peter C. Richardson, J.  
Trevor L. Ambrose; D. Stuart McFarlin

## [57] ABSTRACT

Anxiolytic agents which are racemic or optically active pyrido[1,2-a]pyrazine derivatives of the formula



where X is N or CH and Y represents one of certain pyrazolo, triazolo, tetrazolo or cyclimid radicals and intermediates thereof.

35 Claims, No Drawings

hours cooled diluted with 25 ml  $\text{CHCl}_3$  and then 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  and adjusted to pH 10 with saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The aqueous layer was separated and extracted with 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layers were combined, treated with activated carbon dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and stripped to yield 188.5 mg of an oil which was chromatographed on silica gel using 500 ml of 3:2 ethyl acetate/hexanes as eluent monitored by TLC (ethyl acetate). Desired product fractions (Rf 0.30) were combined and stripped to yield 58.5 mg (28%) of present title product [1 ph]  $\alpha^2 = -35.9$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). HRMS 290.1752, calcd 290.1742.

$^{13}\text{C}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2 161.4 157.7 109.6 65.5 61.0 56.4 54.8 48.9 43.5 33.0 24.9 24.7 21.1

By the same method the 2-(2-pyridyl) derivative of the preceding Preparation is converted to (7S, 9S)-7-(acetoxymethyl)-2-(2-pyridyl)-2,3,4,6,7,8,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine

#### PREPARATION 18

(7S, 9S)-7-(Hydroxymethyl)-2-(2-pyrimidyl)-2,3,4,6,7,8,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine

Title product of the preceding Preparation (51.4 mg, 0.177 mmol) was dissolved in 1 ml of 1:1  $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{CH}_3\text{OH}$  and 6N  $\text{NaOH}$  (0.06 ml, 3.6 mmol) was added. After stirring for 3 hours, the mixture was stripped of  $\text{CH}_3\text{OH}$ , the aqueous residue diluted with 25 ml  $\text{CHCl}_3$  and 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  and the pH of the 2-phase system adjusted to 10. The separated aqueous layer was extracted 2  $\times$  10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the organic layers combined, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), stripped and the residue crystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and isopropyl ether to yield 27 mg of title product mp 160-162  $^\circ\text{C}$  [al ph]  $\alpha^2 = -34.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). HRMS 248.1647, calcd 248.1638.

By the same method the pyridyl analog of the preceding Preparation is converted to (7S, 9S)-7-(hydroxymethyl)-2-(2-pyridyl)-2,3,4,6,7,8,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine

#### PREPARATION 19

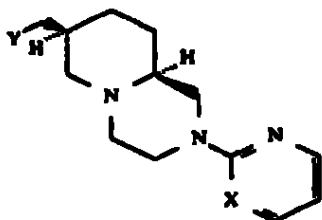
(7S, 9S)-7-(Methanesulfonylmethyl)-2-(2-pyrimidyl)-2,3,4,6,7,8,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazine

By the method of Preparation 9 the title product of the preceding Preparation (20.5 mg) was converted to present title product essentially quantitatively yield TLC Rf 0.50 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

By the same method the pyridyl analog of the preceding Preparation is converted to (7S, 9aS)-7-(methanesulfonylmethyl)-2-(2-pyridyl)-2,3,4,6,7,8,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazole

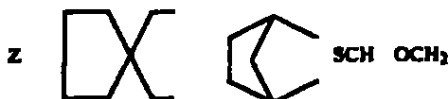
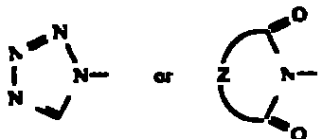
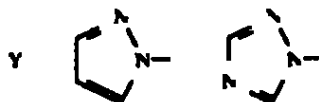
We claim

1. A racemic or optically active compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof where:

X is N or CH



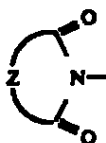
$-\text{Y}^1(\text{CH})$  or  $\text{Y}^1(\text{CH}_2)$  substituted on carbon with up to 2 methyl groups,

1 or 2

$\text{Y}^1$  is  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$  or  $\text{NCH}_3$

2. A compound of claim 1 wherein X is N

3. A compound of claim 1 wherein Y is



4. A compound of claim 3 wherein X is N

5. An optically active compound of claim 1

6. An optically active compound of claim 2

7. An optically active compound of claim 4

8. A racemic compound of claim 4 wherein Z is  $\text{Y}^1(\text{CH}_2)$  or  $\text{Y}^1(\text{CH})$  substituted on carbon with up to 2 methyl groups

9. The compound of claim 8 wherein Z is  $\text{Y}^1(\text{CH}_2)_n$ ,  $\text{Y}^1$  is  $\text{CH}_2$  and n is 1

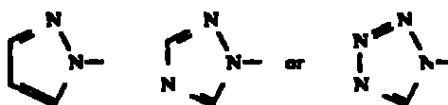
10. A compound of claim 7 wherein Z is  $\text{Y}^1(\text{CH}_2)_n$ ,  $\text{Y}^1$  is  $\text{CH}_2$  and n is 1

11. The compound of claim 10 wherein Z is  $\text{Y}^1(\text{CH}_2)_n$ ,  $\text{Y}^1$  is  $\text{CH}_2$  and n is 1

12. A compound of claim 3 wherein Z is  $\text{SCH}_2$  or  $\text{OCH}_2$

13. A compound of claim 3 wherein Z is  $\text{Y}^1(\text{CH}_2)$  and  $\text{Y}^1$  is  $\text{NH}$  or  $\text{NCH}_3$

14. A compound of claim 1 wherein Y is



15. A compound of claim 1 wherein X is CH

16. A compound of claim 15 wherein Y is

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

405

RADICACIÓN 0-58846

EDICTO N 2801

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC  
HACE SABER**

Que esta Superintendencia profirió Resolución N 1881 de 31 ENE-2006 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio

**RESUELVE**

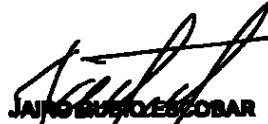
**ARTICULO PRIMERO** Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "DERIVADOS DE LA OCTAHIDRO-1H-PIRIDO(1,2-A)PIRAZINA 2,7 SUSTITUIDA COMO LIGANDOS PARA RECEPTORES DE LA SEROTONINA

**ARTICULO SEGUNDO** Notifica personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Olarte o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc. entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá D.C. los 31 ENE 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

  
JAIRO AUGUSTO ESCOBAR

Para notificar a los interesados se fija el presente EDICTO en lugar visible y público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por el término de (10) diez días hábiles contados partir de la 8 30 m de hoy

Secretaría General Ad-Hoc 16-FEB-2006 Este edicto se desfija hoy 01-MAR-2006 las 5 00 p.m.)  
Secretaría General Ad-Hoc  
EDICTO No 2801