



DE
DE
IN

SERIEDAD Y CANCELACION
Radicacion 00083138 00000000 Fojas 75
Fecha (MES) 2004-11-01 16 21 45
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISIO DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social ASTRAZENECA AB, una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia

No de Identificacion _____

Representante Legal (Persona Juridica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado _____

Dirección S 151 85 Soldertaje Suecia

Ciudad Sodertalje Telefono 46 8 553 260 00

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Direccion y Domicilio Calle 72 No 5 83 Piso 6, Santafe de Bogota, Colombia

Ciudad _____ Telefono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Michael Balestr L David Gurley y James Rosamond

Identificacion Todos los domicilios en

Direccion 1800 Concord Pike P O Box 15437 Willmington DE 19850 Estados Unidos de America

Ciudad _____ Telefono 46 8 553 260 00

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Titulo de la Invencion NUEVOS COMPUESTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) Pais SE (32) Fecha 03-11 99 (31) No Solicitud 9903996 8

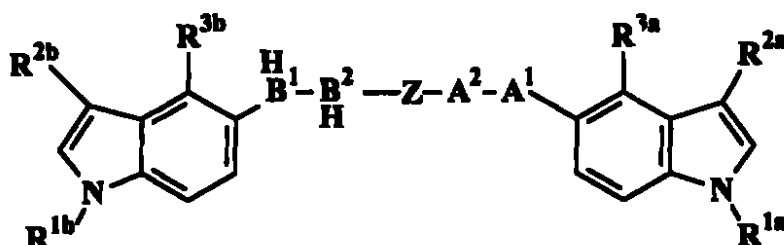
Para Publica los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a parti de la fecha de la presente Solicitud

3 MAYO 2001
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A. 61 K31/404

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Un compuesto de la formula I



I

en donde R¹ R^{1b} R^{3a} y R^{3b} independientemente representan hidrógeno o alquil C₁ C₄ R^{2a} y R^{2b} independientemente representan hidrógeno alquil C₁ C₄ o CH₂CN A¹ representa oxígeno azufre o NR^{4a} B¹ representa oxígeno azufre o NR^{4b} R^{4a} representa hidrógeno alquil C₁ C₄ alquénil C₂ C₄ o junto con R^{3a} y R^{4a} forman un anillo R^{4b} representa hidrógeno alquil C₁ C₄ alquénil C₂ C₄ o junto con R^{3b} y R^{4b} forman un anillo A² y B² independientemente representan C(O) C(NH) OC(O) NHC(O) NHC(S) SO₂ o un enlace Z representa (CH₂)_m Y(CH₂)_n m y n son independientemente 0-4 Y representa oxígeno azufre NR⁶ CHR⁶ Ar o Ccy Ccy representa un carbociclo de 5-10 miembros que incluye ciclopentano y adamantano Ar representa fenil naftil o un anillo heterocíclico de 5 o 6-miembros que contiene cero a cuatro nitrógenos cero a un azufre y cero a un oxígeno Ar es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre hidrógeno halógeno alquil C₁ C₄ alquénil C₂ C₄ alquínil C₂ C₄ CN NO₂ CF₃ OR⁷ NR⁸R⁹ y COOR¹⁰ R⁷ R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno alquil C₁ C₄ anil heteroanil C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ o R⁸ y R⁹ juntos pueden ser (CH₂)_j Q(CH₂)_k donde Q es oxígeno azufre NR¹⁴ o un enlace j es 2-4 k es 0-2 R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno alquil C₁ C₄ anil o heteroanil o un enantiomero del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo procesos para prepararlos composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia especialmente para el tratamiento de las condiciones asociadas con reducciones en la transmisión nicotínica Los compuestos de la invención mejoran la eficacia de los agonistas de los receptores nicotínicos

Certifi
Fl doc
Recib
Recib
Si se r
Copia
Tradu
Si se r
Copia
Nota

☐
☐
☒
☐
☐
☐
☐
☒

id posterior

Traducción Simple LLC-092-2000 de 19-10-2000 de Gabriel Rueda Chadid

Capítulo descriptivo

Dibujos planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad

☒
☒
☐
☒
☒
☒
☒
☐
☐
☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representacion Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica	☐
El documento de representacion legal debidamente otorgado o mension de su protocolizacion ante la S I C	☐
Recibo de la tasa respectiva 608 000 oo	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicacion	☐
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducccion oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista Si	
Copia certificada de la primera solicitud EPO 9903996-8 de 03-11-99	☒
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses contados a partir de la fecha de radicacion de la solicitud posterior	
Traducccion Simple LLC-092-2000 de 19-10-2000 de Gabriel Rueda Chadid	☒
Capitulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capitulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios segun formato	☒
Tarjeta archivo tematico segun formato	☒
Extracto para publicacion segun formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota Anexo informacion sobre la fuente normativa de reciprocidad	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación 00003138 000000000 Folios 75
Fecha (AÑO) 2000 11 01 16 21 45
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT 800176089-4

RECIBO OFICIAL DE CAJA 65 282
FECHA OCTUBRE 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2899930	4 492 000 00

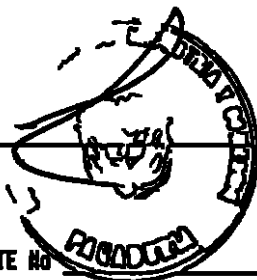
***** CONCEPTO *****

CANT	REPTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608 000 00
		TOTAL	608 000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso se encuentra

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994 Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C 137 95 de 28 de marzo de 1995 y entro en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995 30 días después de su ratificación

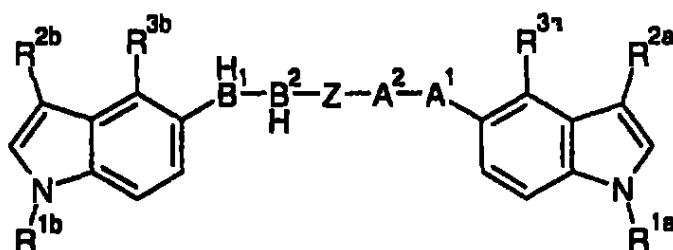
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) el cual consagra el Trato de la nación más favorecida para los países Miembros del mismo
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena

NUEVOS COMPUESTOS

Resumen Objeto y Finalidad de la Invención

Un compuesto de la formula I



I

en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{3a} y R^{3b} independientemente representan hidrógeno o alquil $C_1 - C_4$, R^{2a} y R^{2b} independientemente representan hidrógeno alquil $C_1 - C_4$ o CH_2CN , A^1 representa oxígeno azufre o NR^{4a} , B^1 representa oxígeno azufre o NR^{4b} , R^{4a} representa hidrógeno alquil $C_1 - C_4$ alquenal $C_2 - C_4$ o junto con R^{3a} y R^{4a} forman un anillo, R^{4b} representa hidrógeno alquil $C_1 - C_4$ alquenal $C_2 - C_4$ o junto con R^{3b} y R^{4b} forman un anillo, A^2 y B^2 independientemente representan $C(O)$, $C(NH)$, $OC(O)$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, SO_2 o un enlace, Z representa $(CH_2)_n$, $Y(CH_2)_m$, n y m son independientemente 0-4, Y representa oxígeno azufre NR^5 , CHR^6 , Ar o Ccy , Ccy representa un carbociclo de 5-10 miembros que incluye ciclopentano y adamantano, Ar representa fenil naftil o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene cero a cuatro nitógenos, cero a un azufre y cero a un oxígeno, Ar es opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes.

seleccionados entre hidrogeno halogeno alquil C₁ C₄ alquenil C₂ C₄ alquinil C₂-C₄ CN NO₂ CF₃ OR⁷ NR⁸R⁹ y COOR¹⁰ R⁷ R⁸ y R⁹ son independientemente hidrogeno alquil C₁ C₄, aril heteroaril C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ o R⁸ y R⁹ juntos pueden ser (CH₂)_j Q(CH₂)_k, donde Q es oxigeno azufre NR¹⁴ o un enlace j es 2-4 k es 0-2 R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrogeno alquil C₁ C₄, aril o heteroaril o un enantiomero del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo procesos para prepararlos composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia especialmente para el tratamiento de las condiciones asociadas con reducciones en la transmision nicotínica Los compuestos de la invencion mejoran la eficacia de los agonistas de los receptores nicotínicos

NUEVOS COMPUESTOS

La presente invencion se relaciona con novedosos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos procesos para prepararlos composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos novedosos referidos son moduladores positivos de agonistas del receptor nicotínico. dicho modulador positivo tiene la capacidad de incrementar la eficacia de dichos agonistas del receptor nicotínico.

Técnica Antecedente

Los receptores colinérgicos normalmente enlazan la acetilcolina neurotransmisora endógena (ACh) permitiendo así la apertura de canales iónicos. Los receptores ACh en el sistema nervioso central de los mamíferos pueden dividirse en los subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) basándose en las actividades agonistas de la muscarina y de la nicotina respectivamente. Los receptores acetilcolina nicotínicos son canales iónicos de ligando abierto que contienen cinco subunidades (para revisar ver Colquhoun et al (1997) *Advances in Pharmacology* (Avances en Farmacología) 39: 191-220; Williams et al (1994) *Drug News & Perspectives* 7: 205-223; Doherty et al (1995) *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 30: 41-50). Miembros de la familia genética nAChR han sido divididos en dos grupos basados en sus secuencias: los miembros de un grupo son considerados subunidades β mientras que los de un segundo grupo son clasificados como subunidades α (para revisar ver Karlin & Akabas (1995) *Neuron* 15: 1231-1244; Sargent (1993) *Annu Rev Neurosci* 16: 403-443). Tres de las subunidades α , $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$ forman receptores

funcionales cuando se expresan solos y de esta manera presumiblemente forman receptores homooligoméricos

Un modelo de estado de transición alostérica del nAChR involucra por lo menos un estado en reposo un estado activado y un estado de canal cerrado desensibilizado (Williams et al *supra* Karlin & Akabas *supra*) Diferentes ligandos nAChR pueden así estabilizar diferencialmente el estado conformacional al cual se unen preferencialmente Por ejemplo los agonistas Ach y ()-nicotina estabilizan los estados activos y los desensibilizados

Los cambios de la actividad de los receptores nicotínicos han sido implicados en un número de enfermedades Algunas de estas p e miastenia gravis y ADNFLE (epilepsia de lóbulo frontal nocturna dominante autosomal) (Kuryatov et al (1997) J Neurosci 17(23) 9035-47) son asociadas con reducciones en la actividad de transmisión nicotínica tanto mediante una disminución en el número receptor o por una desensibilización incrementada un proceso por el cual los receptores se vuelven insensibles al agonista Las reducciones en los receptores nicotínicos también han generado hipótesis relacionadas con la ocurrencia de déficits cognitivos vistos en las enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia (Williams et al *supra*) Los efectos de la nicotina del tabaco son también mediados por receptores nicotínicos La actividad aumentada de los receptores nicotínicos puede reducir el deseo de fumar

El uso de compuestos que aporten receptores nicotínicos acetilcolina en el tratamiento de un rango de trastornos que involucren una función colinérgica reducida tales como la enfermedad de Alzheimer los trastornos cognitivos o de la atención los trastornos de déficit de la atención por hiperactividad ansiedad depresión cesación de fumar neuroprotección esquizofrenia

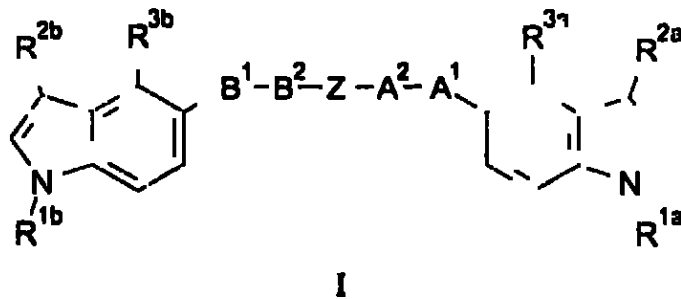
analgesia síndrome de Tourette y enfermedad de Parkinson ha sido discutido en McDonald et al (1995) 'Nicotinic Acetylcholine Receptors Molecular Biology Chemistry and Pharmacology' Capítulo 5 en Annual Reports in Medicinal Chemistry vol 30 pp 41-50 Academic Press Inc San Diego CA y en Williams et al *supra*

Sin embargo el tratamiento con agonistas del receptor nicotínico que actúen en el mismo sitio que Ach es problemático porque Ach no solo activa sino también bloquea la actividad receptora mediante procesos que incluyen la desensibilización (para revisar ver Ochoa et al (1989) Cellular and Molecular Neurobiology 9 141-178) y el bloqueo no competitivo (bloqueo de canal abierto) Forman & Miller (1988) Biophysical Journal 54(1) 149-58. Más aun aparentemente la actividad prolongada induce una inactivación duradera. En los receptores nicotínicos en general y como nota particular en el receptor $\alpha 7$ nicotínico la desensibilización limita la duración de la corriente durante la aplicación del agonista.

Revelación de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que ciertos compuestos pueden mejorar la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos. Se cree que los compuestos que tienen este tipo de acción (referidos de aquí en adelante como moduladores positivos) serán particularmente útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con las reducciones en la transmisión nicotínica. En un ambiente terapéutico tales compuestos podrían restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar el perfil temporal de la activación. Además, estos no producirían inactivación duradera como en la aplicación prolongada del agonista.

De acuerdo con la invención se ha encontrado que los compuestos de la formula I



en donde

R^1 , R^{1b} , R^{3a} y R^{3b} independientemente representan hidrogeno o alquil $C_1 - C_4$

R^{2a} y R^{2b} independientemente representan hidrogeno alquil $C_1 - C_4$ o CH_2CN

A^1 representa oxigeno azufre o NR^{4a}

B^1 representa oxigeno azufre o NR^{4b}

R^{4a} representa hidrogeno alquil $C_1 - C_4$ alquenil $C_2 - C_4$ o junto con R^{3a} y R^{4a} forman un anillo

R^{4b} representa hidrogeno alquil $C_1 - C_4$ alquenil $C_2 - C_4$ o junto con R^{3b} y R^{4b} forman un anillo

A^2 y B^2 independientemente representan $C(O)$, $C(NH)$, $OC(O)$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, SO_2 o un enlace

Z representa $(CH_2)_n$ $Y(CH_2)_m$

n y m son independientemente 0-4

Y representa oxigeno azufre NR^5 , CHR^6 , Ar o Ccy

Ccy representa un carbociclo de 5-10 miembros que incluye ciclopentano y adamantano

Ar representa fenil naftil o un anillo heterociclico de 5- o 6 miembros que contiene cero a cuatro nitrogenos, cero a un azufre y cero a un oxigeno

Ar es opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados entre hidrógeno halógeno alquil C₁-C₄, alquenil C₂-C₄, alquinil C₂-C₄, CN NO₂ CF₃, OR⁷ NR⁸R⁹ y COOR¹⁰

R⁷ R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno alquil C₁-C₄, aril heteroaril C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ o R⁸ y R⁹ juntos pueden ser (CH₂)_j Q(CH₂)_k donde

Q es oxígeno azufre NR¹⁴ o un enlace

j es 2-4

k es 0-2

R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno alquil C₁-C₄, aril o heteroaril

o un enantiomero del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo mejoran la eficacia de los agonistas de los receptores nicotínicos

Los compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes

1,3-Bis(indolil-5-oximetil)benceno

N,N-Di(5-indolil)-1,3-adamantanodicarboxamida

o un enantiomero de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

A menos que se indique otra cosa los grupos alquil C₁-C₄ referidos aquí p.e. metil etil n-propil n-butil i-propil i-butil t-butil s-butil pueden ser de cadena recta o ramificada y los grupos alquil C₃-C₄ pueden ser también cíclicos e.g. ciclopropil ciclobutil

A menos que se indique otra cosa los grupos alquenil C₂-C₄ referidos aquí pueden contener uno o dos enlaces dobles e.g. etenil i-propenil n-butenil i-butenil alil 1,3-butadienil

A menos que se indique otra cosa los grupos alquínil C_2-C_4 referidos aquí tienen un enlace triple e.g. etinil propinil 1 o 2-butinil

Los halógenos referidos aquí pueden ser fluor cloro bromo o yodo

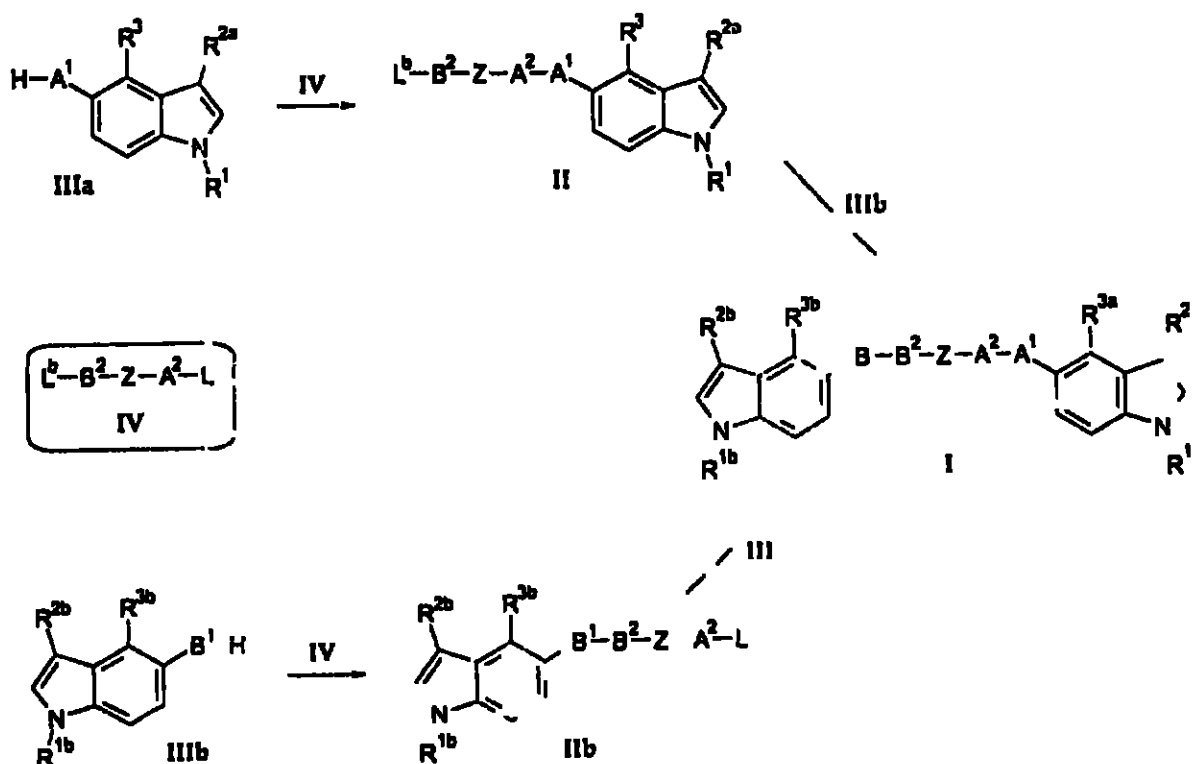
Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que pueden ser menos tóxicos ser más eficaces tener una actividad más prolongada tienen un rango de actividad mayor son más potentes producen menos efectos colaterales son más fácilmente absorbidos o tienen otras propiedades farmacológicas útiles

Métodos de Preparación

En los esquemas de reacción y el texto que siguen R^{1a} R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A^1 A^2 B^1 B^2 y Z a menos que se indique otra cosa son como se definió arriba para la fórmula I. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los métodos presentados en los Esquemas I y II

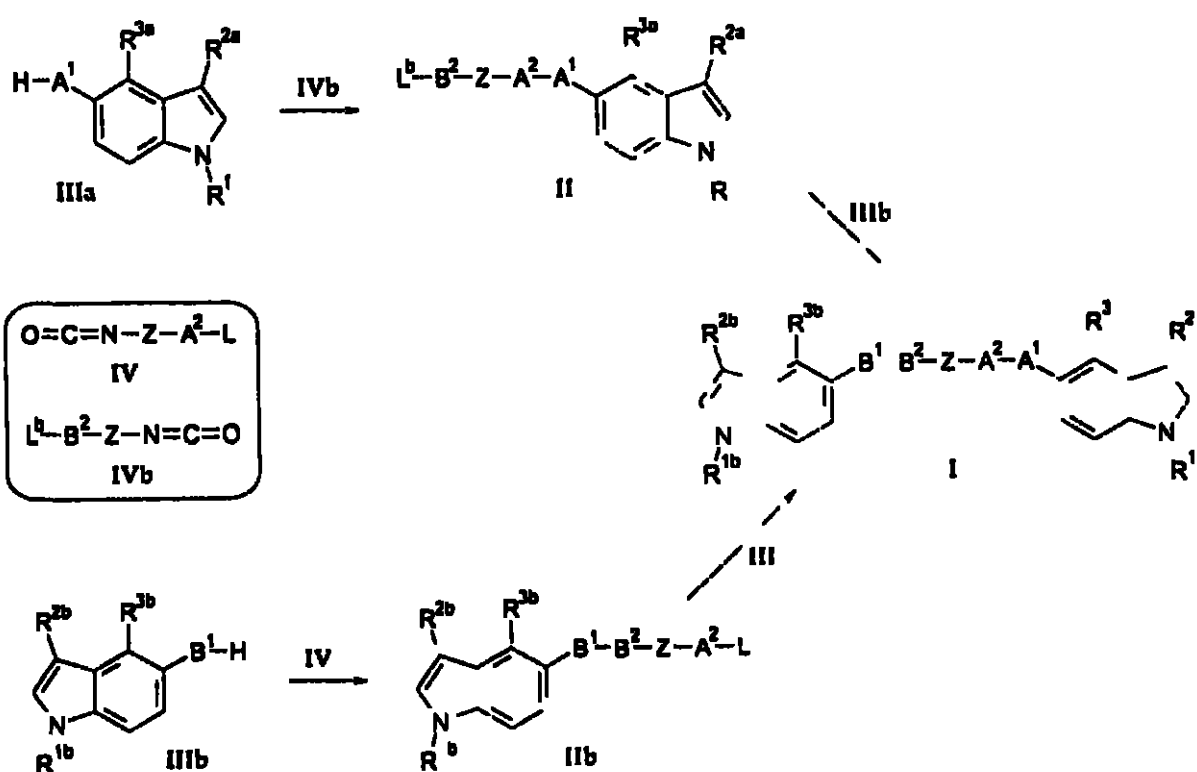
Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula IIIa o IIIb en donde R^{1a} R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A^1 A^2 B^1 y B^2 son como se definió arriba en la fórmula I por reacción con un intermedio de la fórmula IIa o IIb en donde L^a o L^b es un grupo saliente adecuado que representa halógeno triflato (TfO) metanosulfonato (MsO) o *p*-toluenosulfonato (pTsO) y R^{1a} R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A^1 A^2 B^1 B^2 y Z son como se definió arriba en la fórmula I en presencia de una base y un solvente adecuados. Los intermedios de la fórmula IIa o IIb pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula IIIa o IIIb en donde R^{1a} R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A^1 and B^1 son como se definió arriba en la fórmula I por reacción selectiva de uno de

los grupos salientes de un compuesto de la formula IV en donde L^a y L^b son grupos salientes adecuados que representan independientemente halógeno trifato (TfO) metanosulfonato (MsO) o *p*-toluenosulfonato (pTsO) y A^2 , B^2 y Z son como se definió arriba en la formula I en presencia de una base y un solvente adecuados. Bases adecuadas incluyen carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), trietilamina (TEA) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Solventes adecuados para la reacción incluyen *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo (ACN), dimetilsulfoxido (DMSO) o tetrahidrofuran (THF). La reacción preferiblemente se realiza a una temperatura de 0-100 °C y más preferiblemente a temperatura ambiente.



Esquema 1

Los intermedios de la formula IIa o IIb pueden prepararse a partir de compuestos de la formula IIIa o IIIb en donde R^1 R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A^1 and B^1 son como se definio arriba en la formula I por condensacion con un compuesto de la formula IVa o IVb en donde $N=C=O$ es un grupo isocianato y L^a o L^b son grupos salientes adecuados o precursores sintéticos) que representan halogeno triflato (TfO) metanosulfonato (MsO) o *p*-toluenosulfonato (pTsO) y A^1 B^2 y Z son como se definio arriba en la formula I en presencia de un solvente adecuado Solventes adecuados para la reaccion incluyen *N,N* dimetilformamida (DMF) *N* metilpirrolidona (NMP) acetonitrilo (ACN) dimetilsulfoxido (DMSO) tetrahidrofuran (THF) cloroformo acetato de etilo (EtOAc) etanol (EtOH) o metanol (MeOH) La reaccion preferiblemente se realiza a una temperatura de 0 100 °C y más preferiblemente a temperatura ambiente



Esquema II

Los compuestos de la fórmula IIIa y IIIb están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos por la persona experta en la técnica (ver por ejemplo *Indoles Reactions and Synthesis in Heterocyclic Chemistry* 3a Edición J A Joule K Mills y G F Smith (Pub) Stanley Thomas Ltd (1998) y las referencias incluidas) Los compuestos de la fórmula IIIa y IIIb en donde A¹ representa NR^{4a} donde junto con R^{3a} y R^{4a} forman un anillo y/o en donde B¹ representa NR^{4b} donde junto con R^{3b} y R^{4b} forman un anillo pueden prepararse por métodos conocidos por la persona experta en la técnica (ver por ejemplo J E Macor Froman R J Post K Ryan *Tetrahedron Lett* 38 1673-1676 1997) Los compuestos de la fórmula IV IVa y IVb están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos por la persona experta en la técnica

Cuando sea necesario los grupos hidroxilo amino u otros grupos reactivos pueden protegerse empleando un grupo protector como se describe en el texto estándar *Protecting Groups in Organic Synthesis* 3ª edición T W Greene y P G M Wuts 1999 J Wiley & Sons Inc

Las reacciones descritas arriba a menos que se establezca otra cosa se realizan usualmente a una presión de una a tres atmósferas (101 325 Pa – 303 975 Pa) preferiblemente a presión ambiental (aproximadamente una atmósfera = 101 325 Pa)

A menos que se establezca otra cosa las reacciones descritas arriba se realizan bajo una atmósfera inerte preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno

Los compuestos de la invención y los intermedios pueden aislarse de sus mezclas de reacción mediante técnicas estándar

Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I que puedan ser mencionados incluyen sales de ácidos minerales por

ejemplo las sales clorhidratos y bromhidratos las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como las sales formato acetato maleato benzoato tartrato y fumarato Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I pueden formarse por reacción de la base libre o una sal enantiómero o un derivado protegido del mismo con uno o más equivalentes del ácido apropiado La reacción puede realizarse en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un solvente en el cual la sal es soluble p.e. agua dioxano etanol tetrahidrofurano o éter dietil o una mezcla de solventes que puedan ser removidos al vacío o mediante secado por congelación La reacción puede ser un proceso metatético o puede realizarse en una resina de intercambio iónico

Los compuestos de la fórmula I existen en formas tautoméricas o enantioméricas todas incluidas dentro del alcance de la invención Los varios isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos empleando técnicas convencionales p.e. cristalización fraccional o HPLC quiral Alternativamente los enantiómeros individuales pueden hacerse por reacción de los materiales de inicio activos ópticamente apropiados bajo condiciones de reacción que no causen racemización

Los compuestos de la fórmula I o un enantiómero del mismo o sales del mismo farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas por sí solas o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administración enteral o parenteral De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que incluye preferiblemente menos del 80% y más preferiblemente menos del 50% en peso de un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente o portador inerte farmacéuticamente aceptable

Ejemplos de diluyentes o portadores son

- Para tabletas y grageas lactosa almidon talco ácido esteanco para cápsulas ácido tartánico o lactosa
- Para soluciones inyectables agua alcoholes glicerina aceites vegetales para supositorios aceites o ceras naturales o endurecidos

Tambien se presenta un proceso para la preparacion de tal composicion farmacéutica que comprende la mezcla de los ingredientes

Debe entenderse que una composición farmacéutica que comprende un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico junto con un portador farmacéuticamente aceptable donde dicho modulador positivo tiene la capacidad de incrementar la eficacia de dicho agonista receptor Para propósitos de la presente invención el término "modulador positivo" o modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico se entenderá como un compuesto que tiene la capacidad de incrementar la eficacia máxima de un agonista del receptor nicotínico

Debera entenderse que la invención incluye composiciones que comprenden un modulador positivo como la unica sustancia activa modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endogenos tal como acetilcolina o colina o un modulador positivo en combinación con un agonista del receptor nicotínico De esta forma dichas composiciones farmaceuticas que contengan un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico pueden contener además un agonista del receptor nicotínico

En una forma prefenda de la invencion el dicho agonista del receptor nicotínico es un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico Ejemplo de un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico es () Espiro[1 Azabicyclo[2.2.2]Octano-3.5 -Oxazolidina]-2*-Ona Varios agonistas

del receptor $\alpha 7$ nicotínico se conocen en la técnica p e en WO 96/06098 WO 97/30998 y WO 99/03859

En otro aspecto adicional de la invención se presenta un método para el tratamiento de una condición asociada con la transmisión reducida de la nicotina mediante la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad medicamentosa efectiva de un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico donde dicho modulador positivo tiene la capacidad de incrementar la eficacia de dicho agonista del receptor nicotínico

Deberá entenderse que los métodos de tratamiento de esta invención incluyen un modulador positivo como la única sustancia activa modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endógenos tal como la acetilcolina o la colina o un modulador positivo administrado junto con un agonista del receptor nicotínico

En otra forma preferida de la invención dicho método de tratamiento incluye un agonista del receptor nicotínico que un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico. Ejemplo de un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico es ()-Espiró[1-Azabíclido[2,2,2]Octano-3,5'-Oxazolidina] 2'-Ona. Varios agonistas del receptor $\alpha 7$ nicotínico se conocen en la técnica p e en WO 96/06098 WO 97/30998 y WO 99/03859

Utilidad

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una condición asociada con la transmisión reducida del receptor nicotínico o una condición asociada con la densidad nicotínica reducida que podría ser una de las

enfermedades o condiciones mencionadas abajo el cual comprende la administracion a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de acuerdo con la invencion

Deberá entenderse que el uso incluye las composiciones que comprenden un modulador positivo como la unica sustancia activa modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico o un modulador positivo en combinación con un agonista del receptor nicotínico De esta manera dicho uso de composiciones farmaceuticas que contengan un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico puede ademas contener un agonista del receptor nicotínico

En una forma prefenda de la invencion el uso de dicho agonista del receptor nicotínico está representado por un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico Ejemplo de un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico es () espiro[1-Azabicyclo[2.2.2]Octano-3.5-Oxazolidina] 2 Ona Varios agonistas del receptor $\alpha 7$ nicotínico se conocen en la tecnica p e en WO 96/06098 WO 97/30998 y WO 99/03859

Ejemplos de enfermedades o condiciones incluyen esquizofrenia mania o depresión maniaca ansiedad enfermedad de Alzheimer deficit de aprendizaje déficit cognitivo deficit de la atencion perdida de la memoria Demencia de Lewy Body Desorden de Deficit de la Atencion por Hiperactividad enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión) adicción a la nicotina (incluyendo la resultante a la exposición de productos que contengan nicotina)

Deberá entenderse que dicho modulador positivo puede ser administrado con el proposito de actuar como agonista del receptor nicotínico endogeno tal como la acetilcolina o la colina o en combinacion con un agonista del receptor nicotínico exogeno

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un compuesto para el tratamiento o prevención de una condición o desorden como se ejemplifica arriba que surge de una disfunción de la neurotransmisión del receptor acetilcolina nicotínico en un mamífero preferiblemente un humano las composiciones que comprenden tanto un modulador positivo como la única sustancia activa modulando así la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endógenos como también un modulador positivo en combinación con un agonista del receptor nicotínico De esta manera dicho uso de composiciones farmacéuticas que contengan un modulador positivo de un agonista del receptor nicotínico puede además contener un agonista del receptor nicotínico efectivo en el tratamiento o prevención de tal desorden o condición y contener un portador inerte farmacéuticamente aceptable

Métodos Experimentales

La actividad de los compuestos de la invención puede medirse en las pruebas que se presentan abajo

(a) Registro de corriente de oocito *Xenopus*

El oocito *Xenopus* ha presentado un medio poderoso para evaluar la función de las proteínas que se cree que son subunidades de canales iónicos de ligando abierto La inyección de RNA transcrito de clones de cDNA que codifican las subunidades receptoras apropiadas o la inyección de cDNA en que la secuencia de codificación se coloca corriente abajo de un promotor resulta en la aparición de canales iónicos de ligando abierto funcionales en la superficie del oocito (ver p.e. Boulter et al (1987) Proc Natl Acad Sci U S A 84 7763-7767)

Consecuentemente una técnica conveniente para evaluar el mejoramiento de la eficacia nicotínica es el registro con abrazadera de voltaje con dos electrodos de los oocitos *Xenopus* que expresen receptores $\alpha 7$ nicotínicos de cRNA

Se anestesiaron ranas *Xenopus laevis* (*Xenopus* I Kalamazoo MI) usando tricaina al 0.15%. Los oocitos fueron removidos a una solución OR2 (NaCl 82 mM KCl 2.5 mM HEPES 5 mM NaH_2PO_4 1.5 mM MgCl_2 1 mM EDTA 0.1 mM pH 7.4). Los oocitos se desfolicularon por incubación en OR2 25 ml que contenía colagenasa 1 A al 0.2% (Sigma) dos veces por 60 min en una plataforma vibrante a 1 Hz y se almacenaron en medio Leibovitz's L 15 (gentamicina 50 $\mu\text{g/ml}$ penicilina 10 Units/ml y estreptomycin 10 $\mu\text{g/ml}$). Aproximadamente 50 ng de cRNA se inyectaron en cada oocito al día siguiente. Se sintetizó cRNA de cDNA usando una Máquina de Mensajes (comprada en Abion).

La solución de registro externa consistió de NaCl 90 mM KCl 1 mM MgCl_2 1 mM BaCl_2 1 mM HEPES 5 mM pH 7.4. El registro por abrazadera de voltaje con dos electrodos se realizó usando un amplificador de abrazadera de Oocito (OC 725C Warner Instrument Hamden CT). Los oocitos se conectaron con dos electrodos de resistencia de punta de 1.2 M Ω cuando se llenaron con KCl 3M.

Los registros comenzaron cuando el potencial de membrana se estabilizó en potenciales negativos a -20 mV (los potenciales de membrana en reposo son menos negativos cuando Ba^{++} reemplaza al Ca^{++} en soluciones de baño). El potencial de membrana se frenó a -80 mV. Ach se adquirió en Sigma. Los oocitos se rociaron continuamente (5 ml/min) con solución de registro con o sin Ach.

La amplitud de corriente se midió desde la línea de base hasta el pico. Los valores EC_{50} , efecto máximo, las pendientes de Hill se estimaron.

para ajustar los datos a una ecuación logística usando un Prism GraphPad (GraphPad Software Inc San Diego CA)

Los incrementos en la eficacia del agonista inducida por un modulador positivo pueden calcularse de dos maneras

(1) El porcentaje de potenciación de la amplitud de corriente que se define como $100(I_m - I_o)/I_o$

donde I_m es amplitud de corriente en presencia de modulador y I_o es la corriente en ausencia del modulador

(2) El porcentaje de potenciación del área bajo la curva de una traza de agonista que es la integración de la corriente neta en el tiempo. El área bajo la curva es una representación común del flujo iónico total a través del canal

(b) Imagen del flujo de Ca^{2+}

La imagen del flujo de Ca^{2+} a través de receptores $\alpha 7$ nAChR expresados transientemente en una línea celular es otro medio para evaluar la actividad moduladora

Las células que expresan receptores $\alpha 7$ (por ejemplo las células HEK 293 o neuronas de células cultivadas) se dejaron desarrollar hasta la confluencia en placas de 96 pozos y se cargan con fluo-3 un indicador de calcio fluorescente. Para monitorear la actividad moduladora para el $\alpha 7$ la placa de 96 pozos se coloca en un lector de placas de imagen por fluorescencia (FLIPR) y se aplican los compuestos de prueba junto con un agonista $\alpha 7$ simultáneamente a todos los pozos. La activación del receptor se mide por el influjo de calcio en las células que se cuantifica por el incremento en la intensidad de la fluorescencia de cada pozo registrado.

simultaneamente por el FLIPR. Un efecto modulador se determina por el incremento en la fluorescencia sobre la del agonista solo. Similarmente para probar la actividad del agonista nAChR $\alpha 7$ se aplican los compuestos de prueba junto con un modulador $\alpha 7$ simultaneamente a todos los pozos. La activacion del receptor se mide por influjo de calcio en las celulas que se cuantifica por el incremento en la intensidad de la fluorescencia de cada pozo registrado simultaneamente por el FLIPR. Un efecto modulado se determina por el incremento en la fluorescencia sobre la del agonista solo.

Las neuronas por cultivo celular son preparadas de acuerdo con el siguiente método. Fetos de ratas Sprague-Dawley de diez y ocho dias (E 18) se removieron asépticamente del macho preñado, se sacrificaron, se removieron las cortezas frontales de los cerebros, se retiraron las meninges y la corteza limpia se colocó en HBSS frio. Si se requeria el hipocampo, el hipocampo se disecó fuera de la corteza y luego se colocó en HBSS frio. Los tejidos se dispersaron mecánicamente, se lavaron una vez con HBSS (200 g durante 30 min en 4 °C) se resuspendieron en una modificación de medio de Sato complementado con glutamina, antibioticos, cloruro de potasio, insulina, transferrina, selenio y suero bovino fetal inactivado por calor al 5% (FBS libre de endotoxinas) y colocado sobre placas en cada uno de las placas de 24-pozos (recubiertas con poli-L lisina). Los pozos podrian tener cubiertas de vidrio las cuales fueron también recubiertas con PLL. Las placas se incubaron a 37 °C en un incubador de CO₂. Después de 24 horas el medio se removio, se agregó nuevo medio y las celulas se dejaron crecer por lo menos por 11 dias más alimentandolas segun fuera necesano.

Los compuestos de la invencion son compuestos que causan una potenciacion del 100% (2-veces de incremento) de la corriente de la linea de base (como se describió arriba) medido desde la linea de base al pico a baja concentración de Acetilcolina (30 μ M) indicando

que se espera que tengan actividad terapeutica. Los compuestos de la invencion son también compuestos que incrementan el flujo de Ca^{2+} cuando se aplican en el ensayo de imagen de flujo de Ca^{2+} como se describe arriba. Cualquier incremento del flujo de Ca^{2+} causado por un compuesto de la invención comparado con el flujo del Ca^{2+} flujo causado por un agonista solo (medido en Unidades de Intensidad de Fluorescencia) indica que se espera que estos tienen actividad terapeutica util.

El uso de los compuestos de la invención tiene la ventaja de que pueden ser menos toxicos, ser mas eficaces, tener una actividad más prolongada, tienen un rango de actividad mayor, son mas potentes, producen menos efectos colaterales, son mas facilmente absorbidos o tienen otras propiedades farmacologicas utiles.

Procedimientos Experimentales Generales

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Los espectros de masa se registraron siguiendo metodos por ionizacion quimica (EM CI) o ionización por electroasersion (EM ES) y se reportaron como m/z para el ion molecular padre cationico protonado (MH⁺). La temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son los ejemplos preferidos no limitantes que involucran los aspectos preferidos de la invención.

Ejemplo 1

1,3-Bis(indolil-5-oximetil)benceno

A una solución de 5-hidroxiindol (0 133 g) en *N N*-dimetilformamida (20 ml) se agrego carbonato de cesio (0 652 g) y α α -dibromo-*m*-xileno (0 132 g) La suspensión se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche Las sales de cesio se removieron por filtracion y se lavaron con acetona El residuo que quedó después de concentrar el filtrado combinado y las lavaduras se cromatografio sobre silica gel con una mezcla de acetato de etilo y hexanos y se precipitó de eter con hexanos para producir 0 1 g del compuesto del titulo

EM CI (MH) = 369

Ejemplo 2

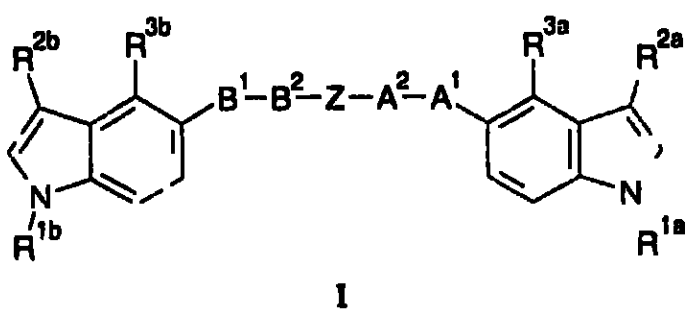
N,N-Di(5-indolil)-1 3-adamantanodicarboxamida

A una solución de acido 1 3-adamantanodicarboxilico (0 112 g) en cloroformo (10 ml) a 0 °C se agrego cloruro de tionilo (0 18 g) La solución se dejo calentar a temperatura ambiente durante la noche y se redujo a un residuo a presión reducida El residuo se disolvio en tetrahidrofurano seco y se concentró dos veces más para remover el exceso de cloruro de tionilo A la solución del cloruro ácido resultante en tetrahidrofuran (20 ml) a 0 °C se agrego 5-aminoindol (0 13 g) y trietilamina (0 1 g) y la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche El clorhidrato de trietilamina precipitado se removio por filtracion y se lavó con tetrahidrofuran El residuo que quedo después de concentrar el filtrado combinado y las lavaduras se cromatografiaron sobre silica gel con una mezcla de acetato de etilo y hexanos y se precipitó de eter con hexanos para producir 0 16 g del compuesto del titulo

EM ES (MH) = 453

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la formula I



en donde

- R^{1a} R^{1b} R^{3a} y R^{3b} independientemente representan hidrogeno o alquil C₁ - C₄
- R^{2a} y R^{2b} independientemente representan hidrogeno alquil C₁ C₄ o CH₂CN
- A¹ representa oxigeno azufre o NR^{4a}
- B¹ representa oxigeno azufre o NR^{4b}
- R^{4a} representa hidrogeno alquil C₁ - C₄ alquenil C₂ - C₄ o junto con R^{3a} y R^{4a} forman un anillo
- R^{4b} representa hidrógeno alquil C₁ - C₄ alquenil C₂ - C₄ o junto con R^{3b} y R^{4b} forman un anillo
- A² y B² independientemente representan C(O) C(NH) OC(O) NHC(O) NHC(S) SO₂ o un enlace
- Z representa (CH₂)_n Y(CH₂)_m
- n y m son independientemente 0-4
- Y representa oxigeno azufre NR⁵ CHR⁶ Ar o Ccy

Ccy representa un carbociclo de 5-10 miembros que incluye ciclopentano y adamantano

Ar representa fenil naftil o un anillo heterociclico de 5- o 6- miembros que contiene cero a cuatro nitrógenos, cero a un azufre y cero a un oxígeno

Ar es opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados entre hidrógeno halógeno alquil C₁ C₄, alquenil C₂ C₄ alquinil C₂- C₄ CN NO₂ CF₃ OR⁷ NR⁸R⁹ y COOR¹⁰

R⁷ R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno alquil C₁ C₄ anil heteroanil C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ o R⁸ y R⁹ juntos pueden ser (CH₂)_j Q(CH₂)_k, donde

Q es oxígeno azufre NR¹⁴ o un enlace

j es 2-4

k es 0-2

R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno alquil C₁ C₄, anil o heteroanil

o un enantiomero del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

2 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde dicho compuesto es

1 3-Bis(indolil-5-oximetil)benceno

N N Di(5-indolil)-1 3-adamantanodicarboxamida

o un enantiomero de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

3 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 para uso en terapia

4 Una composicion farmaceutica que incluye un compuesto como se define en la Reivindicacion 1 o en la Reivindicacion 2 en mezcla con un diluyente o un portador inerte farmacéuticamente aceptable

5 La composicion farmacéutica de acuerdo con la Reivindicacion 4 que además comprende un agonista del receptor nicotínico

6 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicacion 4 o la Reivindicacion 5 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en la que el compuesto tiene la capacidad de incrementar la eficacia de un agonista del receptor nicotínico

7 La composicion farmacéutica de acuerdo con la Reivindicacion 4 o la Reivindicación 5 para uso en el tratamiento o profilaxis de desordenes psicóticos o desordenes de inhabilidad intelectual

8 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4 o la Reivindicacion 5 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en donde es benéfico la activacion del receptor $\alpha 7$ nicotínico

9 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Alzheimer déficit de aprendizaje deficit cognitivo deficit de la atencion pérdida de la memona Desorden de Déficit de la Atencion por Hiperactividad Demencia de Lewy Body ansiedad

esquizofrenia mania o depresión maniaca enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión) cesación de fumar adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la exposición de productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerosa

10 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Alzheimer déficit de aprendizaje déficit cognitivo déficit de la atención Demencia de Lewy Body pérdida de la memoria o Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad

11 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de ansiedad esquizofrenia o mania o depresión maniaca

12 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette o desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica

13 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avión) cesación de fumar adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la

exposicion de productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerosa

14 La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer

15 Uso de un compuesto como se define en la Reivindicacion 1 o la Reivindicacion 2 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desordenes psicoticos o desordenes de inhabilidad intelectual

16 El uso de un compuesto como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en donde es benefico la activacion del receptor $\alpha 7$ nicotinico

17 El uso de un compuesto como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Alzheimer déficit de aprendizaje déficit cognitivo déficit de la atención pérdida de la memoria Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad Demencia de Lewy Body ansiedad esquizofrenia mania o depresion maniaca enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette desordenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinergica jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avion) cesación de fumar adiccion a la nicotina incluyendo la

resultante a la exposición de productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerosa

18 El uso de acuerdo con la Reivindicación 17 en donde la condicion o desorden es enfermedad de Alzheimer deficit de aprendizaje deficit cognitivo deficit de la atencion pérdida de la memoria Demencia de Lewy Body o Desorden de Déficit de la Atención por Hiperactividad

19 El uso de acuerdo con la Reivindicación 17 en donde el desorden es ansiedad esquizofrenia o mania o depresion maniaca

20 El uso de acuerdo con la Reivindicación 17 en donde el desorden es enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette o desórdenes neurodegenerativos en los que existe pérdida de la sinapsis colinérgica

21 El uso de acuerdo con la Reivindicación 17 en donde el desorden o condición es enfermedad de Alzheimer

22 El uso de acuerdo con la Reivindicación 17 en donde el desorden o condicion es jetlag (aturdimiento posterior a un largo viaje en avion) adicción a la nicotina incluyendo la resultante a la exposicion de productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerosa

23 Un metodo para el tratamiento de una condicion asociada con la transmision reducida de la nicotina mediante la administraci3n a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad medicamente efectiva de acuerdo con la Reivindicaci3n 1 o la Reivindicaci3n 2 donde dicho compuesto tiene la capacidad de incrementar la eficacia de un agonista del receptor nicotinico

24 El metodo de acuerdo con la Reivindicaci3n 23 en donde el dicho compuesto es administrado junto con un agonista del receptor nicotinico

25 El metodo de acuerdo con la Reivindicacion 23 o la Reivindicaci3n 24 en donde el dicho agonista es un agonista del receptor $\alpha 7$ nicotinico

26 Un m3todo de tratamiento o profilaxis de desordenes psicoticos o desordenes de inhabilidad intelectual que comprende la administracion de una cantidad terapeuticamente efectiva de un compuesto segun se define en la Reivindicaci3n 1 o la Reivindicaci3n 2

27 Un m3todo de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las cuales sea benefico la activaci3n del receptor nicotinico $\alpha 7$ que comprende la administracion de una cantidad terap3uticamente efectiva de un compuesto segun se define en la Reivindicacion 1 o la Reivindicaci3n 2

28 El metodo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 27 en donde el desorden es enfermedad de Alzheimer déficit de aprendizaje deficit cognitivo deficit de la atencion pérdida de la memoria desorden de deficit de la atención por hiperactividad demencia de Lewy Body ansiedad esquizofrenia o mania o depresión maniaca enfermedad de Parkinson la enfermedad de Huntington el síndrome de Tourette y los desordenes neurodegenerativos en que existe perdida de sinapsis colinergica jetlag (aturdimiento tras un largo viaje en avión) cesacion de fumar adicción a la nicotina incluyendo la que resulta de la exposición a productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerosa

29 El método de acuerdo con la Reivindicacion 28 en donde el desorden es enfermedad de Alzheimer déficit de aprendizaje déficit cognitivo deficit de la atención pérdida de la memoria demencia de Lewy Body o desorden de deficit de la atención por hiperactividad

30 El metodo de acuerdo con las Reivindicacion 28 en donde el desorden es enfermedad de Parkinson la enfermedad de Huntington el síndrome de Tourette y los desordenes neurodegenerativos en que existe perdida de sinapsis colinergica

31 El método de acuerdo con las Reivindicacion 28 en donde el desorden es ansiedad esquizofrenia o mania o depresion maniaca

32 El método de acuerdo con las Reivindicacion 28 en donde el desorden es jetlag (aturdimiento tras un largo viaje en avion) adiccion a la nicotina dolor y para colitis ulcerosa

33 El método de acuerdo con las Reivindicacion 28 en donde el desorden es la enfermedad de Alzheimer



Se rehan las folios 35 y 36
correspondientes a la tarjeta
para el arch. v. hemático y a la
tarjeta para el arch. v. de propiedad
Ced 2020/10 Nov 28/00



EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

3 MAYO 2001

(21) No SOLICITUD 00 83138

(51) INT CL A61K 31/409

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 01 11 2000

(71) SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD

(31) No DE SOLICITUD 9903996 8

(72) INVENTOR/ES Michael Balestra David Gurley y James Rosamond

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN 03 11 99

(33) PAIS SE

(74) REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOREDA

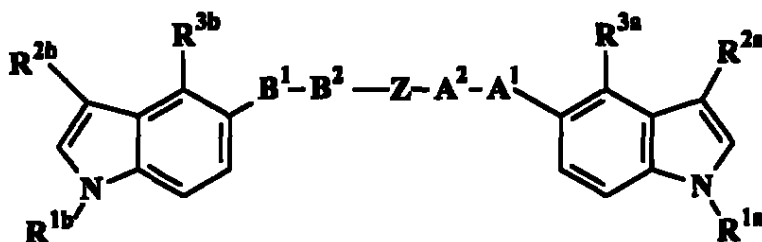
(54) TITULO

"NUEVOS COMPUESTOS"

(57) RESUMEN

Reivindicacion numero 1

Un compuesto de la formula I



I

en donde

R^1 R^{1b} R^{3a} y R^{3b} independientemente representan hidrógeno o alquil C_1 C_4

R^{2a} y R^{2b} independientemente representan hidrógeno alquil C_1 C_4 o CH_2CN

A^1 representa oxígeno azufre o NR^{4a}

B^1 representa oxígeno azufre o NR^{4b}

R^{4a} representa hidrógeno alquil C_1 C_4 alquenil C_2 C_4 o junto con R^{3a} y R^{4a} forman un anillo

R^{4b} representa hidrógeno alquil C_1 C_4 alquenil C_2 C_4 o junto con R^{3b} y R^{4b} forman un anillo

A^2 y B^2 independientemente representan $C(O)$ $C(NH)$ $OC(O)$ $NHC(O)$ $NHC(S)$ SO_2 o un enlace

Z representa (CH_2) $Y(CH_2)_m$

n y m son independientemente 0-4

Y representa oxígeno azufre NR^5 CHR^5 Ar o Ccy

Ccy representa un carbociclo de 5-10 miembros que incluye ciclopentano y adamantano

Ar representa fenil naftil o un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que contiene cero a cuatro nitrogenos cero a un azufre y cero a un oxigeno

Ar es opcionalmente substituido con uno o mas substituyentes seleccionados entre hidrogeno halogeno alquil C₁ C₄ alquenil C₂ C₄ alquinil C₂ C₄ CN NO₂ CF₃ OR⁷ NR⁸R⁹ y COOR¹⁰

R⁷ R⁸ y R⁹ son independientemente hidrogeno alquil C₁ C₄ anil heteroanil C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ o R⁸ y R⁹ juntos pueden ser (CH₂)_j Q(CH₂)_k donde

Q es oxigeno azufre NR¹⁴ o un enlace

j es 2-4

k es 0-2

R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno alquil C₁ C₄ anil o heteroanil

o un enantiomero del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo



EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

HACE CONSTAR

que el señor Gabriel Rueda se encuentra debidamente
acreditado ante este Ministerio como traductor e
interprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL
Y ESPAÑOL - INGLES

Para efectos de esta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución 15996
de 1982

Dada en Santafé de Bogotá D.C. a los diez y nueve días
(19) del mes de diciembre de 1994

Neibon Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

NSI/bcm

COMO NOTARIO ENCARGADO
DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 19 DE DICIEMBRE DE 1994

PABLO MENDEZ GARCÍA

COMO NOTARIO SECTO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

01 JUL 1998

COMO NOTARIO SECTO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 19 DE DICIEMBRE DE 1994

JUAN MANUEL BOGOTÁ

NOTARIO

COMO NOTARIO SECTO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

ANUEL BOTERO MELDIN
NOTARIO

COMO NOTARIO SECTO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 MAR 1999



Ministerio de Justicia y del Derecho

33
36

COMO V
BANTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONDE CON LA FOTO
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
TR ME BOCO
20 ABR 1999
JUAN MANUEL BOY
NOTARIO

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA

COMO NOTARIOS A
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONDE CON LA FOTO
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
E E NOTIA
08 MAR 1999
JUAN MANUEL BOY
NOTARIO

Que por Resolucion 5996 del 29 de noviembre de 1982 le fue expedida
cencia para ejercer funciones de Traductor e Interprete Oficial en los
idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA
CHADID identificado con la cedula de ciudadanía No 17 124 145
expedida en Bogota Que dicha resolucion se encuentra vigente en la
fecha

A solicitud del interesado, en Santafe de Bogota D C a los 17
mes de noviembre de 1994

COMO NOTARIO A
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONDE CON LA FOTO
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
E E NOTIA
21 ABO 1998
JUAN MANUEL BOY
NOTARIO

COMO NOTARIO A
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONDE CON LA FOTO
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
E E NOTIA
23 NOV 1998
JUAN MANUEL BOY
NOTARIO

COMO NOTARIO A
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONDE CON LA FOTO
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
E E NOTIA
06 ENE 1999
JUAN MANUEL BOY
NOTARIO

COMO NO ABOGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONDE CON LA FOTO
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
101 JUL 1998
PABLO MENDEZ
NOTARIO

JORGE LUIS SABOGAL SABOGAL

34
37

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

CO O CTARIO SEATO
SANTAFE DE BOGOT
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
20 ABR 1999
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA

C E R T I F I C A

COMO OT FIO TODE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
08 MAR 1999

que el Acuerdo No 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación por medio del cual dio posesion al señor GABRIEL RUEDA CHADIO identificado con Cedula de Ciudadanía numero 17 124 145 de Bogotá como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL ESPAÑOL-INGLES en virtud de la Resolucion No 5996 de 1994 es VIGENTE

21 AGO 1998

Se expide en Santafe de Bogotá D C a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994)

MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA
COMO NOTARIA
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
08 SET 1998

COMO NOTARIO
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
01 JUL 1998

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO
COMO NOTARIO
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
23 NOV 1998
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

crm /

4
38

Astra Zeneca AB 2260-100

REF LLC-092-2000 La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en ingles Esta traduccion es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial)

PRV

Patent-OCH Registreringsverket

CERTIFICACION

Se certifica que anexo se encuentra fiel copia de los documentos tal y como fueron radicados originalmente ante la Oficina de Registros y Patentes en relación con la siguiente solicitud de patente

La solicitud se presento originalmente en ingles

(71) Solicitante Astra AB Sodertalje SE

(21) Numero de Solicitud de Patente 9903996-8

(86) Fecha de presentacion 1999-11-03

Estocolmo 2000-09-25

Por y en representacion de la Oficina de Registros y patentes

Therese Friberger (hay firma y sello)

Derechos 170


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 1996 DE NOV 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

El suscrito Anne-Marie Bonde Notario Publico de la Ciudad de Estocolmo Suecia certifico que Therese Friberger debidamente para firmar a nombre y representacion de la Oficina de Patentes y Registros expedido y firmado el documento que antecede

Derechos 250 Coronas

Estocolmo 2000-09-29

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO SUECIA

Fecha 2000-10-03

No 003062

Previa la confrontacion correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aqui por Anne-marie Bonde Notario Publico de la Ciudad de Estocolmo Suecia

Firmado y Sellado por

MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No 356199

Fecha Octubre 13 2000

MARIA SMITH RUEDA cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas

Jefe de Legalizaciones Santafe de Bogotá D C

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

810170
CONSTITUCIONALES EN EL
BOGOTÁ Y TOCCESEY VELA
LISEY CIC "S II DICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 OCT 23 14 02

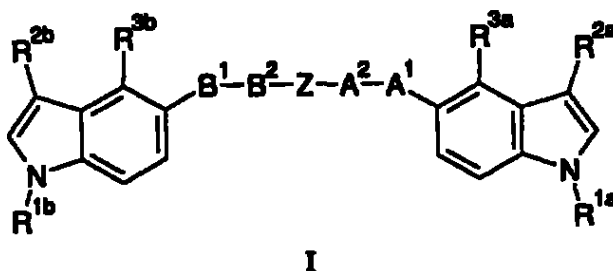
JEFE DE CALIFICACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

J2260-1 SE

1999-11-03

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la formula I



donde

R1a R1b R3a y R3b representan independientemente hidrogeno o alquilo C1-C4

R2a y R2b representan independientemente hidrogeno alquilo C1-C4 o CH2CN

A1 representa oxigeno sulfuro o NR4a

B1 representa oxigeno sulfuro o NR4b

R4a representa hidrogeno alquilo C1-C4 alquenilo C2-C4 o conjuntamente R3a y R4a forman un anillo

R4b representa hidrogeno alquilo C1-C4 alquenilo C2-C4 o conjuntamente R3b y R4b forman un anillo

A2 y B2 representan independientemente C(O) C(NH) OC(O) NHC(O) NHC(S) SO2 o un enlace

Z representa (CH2)nY(CH2)m

n y m son independientemente 0-4

Y representa oxígeno sulfuro NR⁵ CHR⁶ Ar o Ccy

Ccy representa un carbociclo de 5 a 10 miembros inclusive ciclopentano y adamantano

Ar representa fenilo naftilo o un anillo heterociclico de 5- o 6- miembros que contiene cero a cuatro nitrógenos cero a un sulfuro y cero a un oxígeno

Ar es opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados independientemente de hidrogeno halogeno alquilo C₁-C₄ alquenilo C₂-C₄ alquinilo C₂-C₄ CN NO₂ CF₃ OR⁷ NR⁸R⁹ y COOR¹⁰

R⁷ R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno alquilo C₁-C₄ arilo heteroarilo C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ o R⁸ y R⁹ conjuntamente pueden ser (CH₂)₃Q(CH₂)_x donde Q es oxígeno sulfuro NR¹⁴ o un enlace

r es 2-4

k es 0-2

R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrogeno alquilo C₁-C₄ arilo o heteroarilo

o un enantiomero del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo dicho compuesto

1 3-Bis(indolil-5-oximetil)benzeno

N N -Di(5-indolil)-1 3-adamantanodicarboxamida

o un enantiomero del mismo y sales farmacologicamente aceptables del mismo

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1 o reivindicacion 2 para uso en terapia

4 Una composicion farmaceutica que incluye un compuesto como se define en la reivindicacion 1 o reivindicacion 2 en adicion con un diluyente o un portador inertes farmacologicamente aceptables

5 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende ademas un agonista receptor nicotinico

6 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 4 o reivindicacion 5 para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o condiciones en que el compuesto tiene capacidad de aumentar la eficacia de un agonista receptor nicotinico

7 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 4 o reivindicacion 5 para uso en el tratamiento o profilaxis de desordenes psicoticos o desordenes que afectan la capacidad intelectual

8 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 4 o reivindicacion 5 para uso en el

tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o estados en que la activacion del receptor nicotinico $\alpha 7$ es benefica

9 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 7 para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer deficiencias de aprendizaje deficiencias cognitivas deficiencias de atencion pérdida de la memoria Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atencion Demencia Lewy Body ansiedad esquizofrenia o manias o depresion maniaca mal de Parkinson mal de Huntington síndrome de Tourette desordenes neurodegenerativos en que hay perdida de sinapsis colinergetica trastorno por alteracion del horario bioritmico cesacion de fumar adiccion a la nicotina inclusive la resultante de exposicion a productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerativa

10 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 7 para uso en el tratamiento o profilaxis del mal de Alzheimer deficiencias de aprendizaje deficiencias cognitivas deficiencias de atencion Demencia Lewy Body perdida de la memoria o Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atencion

11 La composición farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de ansiedad esquizofrenia manias o depresión maniaca

12 La composicion farmaceutica de acuerdo con la reivindicacion 7 para uso en el tratamiento o profilaxis del

mal de Parkinson mal de Huntington síndrome de Tourette o
desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de las
sinapsis colinérgica

13 La composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis de
la alteración del horario biorítmico adicción a la nicotina
inclusiva la resultante de exposición a productos que
contienen nicotina dolor o colitis ulcerativa

14 La composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 7 para uso en el tratamiento o profilaxis del
mal de Alzheimer

15 Uso de un compuesto como se define en la
reivindicación 1 o reivindicación 2 en la fabricación de un
medicamento para el tratamiento o profilaxis de desórdenes
psicóticos o desórdenes por deterioro intelectual

16 El uso de un compuesto como se define en la
reivindicación 1 o reivindicación 2 en la fabricación de un
medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades
humanas o estados en que la activación del receptor
nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa

17 El uso de un compuesto como se define la
reivindicación 1 o reivindicación 2 en la fabricación de un
medicamento para el tratamiento o profilaxis del mal de
Alzheimer deficiencias de aprendizaje deficiencias
cognoscitivas deficiencias de atención pérdida de la

45

memoria Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atencion Demencia Lewy Body ansiedad esquizofrenia manias o depresion maniaca enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington sindrome de Tourette desorordenes neurodegenerativos en que hay perdida de sinapsis colinergetica trastorno por alteracion del horario bioritmico cesacion de fumar adiccion a la nicotina inclusive la resultante de exposicion a productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerativa

18 El uso de acuerdo con la reivindicacion 17 en que el estado o desorden es enfermedad de Alzheimer deficiencias de aprendizaje deficiencias cognitivas deficiencias de atencion perdida de memoria Demencia Lewy Body o Desordenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención

19 El uso de acuerdo con la reivindicacion 17 en donde el desorden es ansiedad esquizofrenia mania o depresion maniaca

20 El uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el desorden es enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington sindrome de Tourette desorordenes neurodegenerativos en que hay perdida de las sinapsis colinergetica

21 El uso de acuerdo con la reivindicacion 17 donde las condiciones o desorden es mal de Alzheimer

48
4b

22 El uso de acuerdo con la reivindicación 17 donde la condicion o desorden es alteracion del horario bioritmico adiccion a la nicotina inclusive la resultante de la exposicion a productos que contienen nicotina dolor y colitis ulcerativa

23 Un metodo para el tratamiento de una condicion asociada de la transmision reducida de nicotina por administracion a un paciente con necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1 o reivindicacion 2 teniendo dicho compuesto la capacidad de aumentar la eficacia del agonista del receptor nicotinico

24 El metodo de acuerdo con la Reivindicacion 23 en donde dicho compuesto se administra junto con un agonista receptor nicotinico

25 El metodo de acuerdo con la Reivindicacion 23 o reivindicacion 24 donde dicho agonista es un agonista receptor nicotínico $\alpha 7$

26 Un metodo de tratamiento o profilaxis de desordenes psicoticos o desordenes de deterioro intelectual que comprende la administracion de una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto como se define en la reivindicacion 1 o reivindicacion 2

27 Un metodo de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en que la activacion del

47

receptor nicotínico $\alpha 7$ beneficia el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2

28 El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27 en donde el desorden es mal de Alzheimer deficiencias de aprendizaje deficiencias cognitivas deficiencias de atención pérdida de la memoria Desórdenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención Demencia Lewy Body ansiedad esquizofrenia manías o depresión maniaca enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de sinapsis colinérgica trastorno por alteración del horario bioritmico cesación de fumar adicción a la nicotina inclusive la resultante de exposición a productos que contienen nicotina dolor o colitis ulcerativa

29 El método de acuerdo con la reivindicación 28 donde el desorden es enfermedad de Alzheimer deficiencias de aprendizaje deficiencias cognitivas deficiencias de atención pérdida de memoria Demencia Lewy Body o Desórdenes de Hiperactividad por Deficiencia de la Atención

30 El método de acuerdo con la reivindicación 28 donde el desorden es enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington síndrome de Tourette o desórdenes neurodegenerativos en que hay pérdida de las sinapsis colinérgicas

50
48

31 El metodo de acuerdo con la reivindicacion 28
donde el desorden es ansiedad esquizofrenia mania o
depression maniaca

32 El metodo de acuerdo con la reivindicacion 28
donde el desorden es alteracion del horario bioritmico
adiccion a la nicotina dolor y colitis ulcerativa

33 El metodo de acuerdo con la reivindicacion 28
donde el desorden es mal de Alzheimer

La anterior es Traducccion Oficial de un documento presentado
originalmente en ingles Esta traduccion fue realizada por
GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial) Resolucion 5996 del
Minijusticia por lo cual estampo mi Sello y Firmo

Bogota D C Octubre 19 2000


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV 29 82
MINISTERIO DE JUSTICIA

PRV

PATENT OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent och registreringsverket i nedannämnda ansökan

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent and Registration Office in connection with the following patent application

The application was originally filed in English

(71) Sökande AstraZeneca AB Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9903996 8
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1999 11 03
Date of filing

Stockholm 2000 09 25

For Patent och registreringsverket
For the Patent and Registration Office

Therese Friberger
Therese Friberger

Avgift
Fee 170

I the undersigned Anne-Marie Bondo, Notary Public
of the City of Stockholm, Sweden, hereby

THERESE FRIBERGER
duly authorized to sign for

THE PATENT-AND REGISTRATION OFFICE
has issued and signed this certificate
Fee 170 - 2000 09 29
Crown (in Swedish)

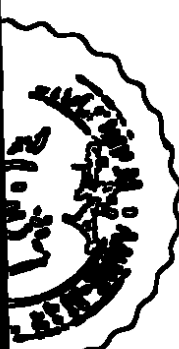
PATENT CH
REGISTRERIN SVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S 102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08 782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Teletax
+46 8 886 02 88
08-886 02 88



EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUFICIA

Fecha 2000 -10- 08 No 003262

Previa la confronta on e rrespondiente D
FE de que la firma que aparece en este docu
mento es similar a la REGISTRADA aqui p
Anne Hamu Boude, Notario Publico
Estadouno, Ginebra

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
Siete	dólares US\$ 7
Derechos Consulares	
Quince	dólares US\$ 15



M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PU
FUNSABILIDAD DEL IEAN
OCT 13 0 12 45
JEFE DE LEGALIZACIONES
SALVARE DE BCLT O C

MINI
LACIONES
55192
COVA FIRMA APROBEE EN EL
DOCUMENTO USSEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

El presente documento es una copia de la original que se encuentra en el archivo del Consulado de Colombia en Estocolmo.

El presente documento es una copia de la original que se encuentra en el archivo del Consulado de Colombia en Estocolmo.

El presente documento es una copia de la original que se encuentra en el archivo del Consulado de Colombia en Estocolmo.

1999 11 03

82
51)

Sök Astra Aktiebolag
Sök ref J 2260-1 SE

UPPFINNARE

BALESTRA Michael
Astra Arcus USA, Inc
P O Box 20890
Rochester NY 14603
USA

GURLEY David
Astra Arcus USA, Inc
P O Box 20890
Rochester NY 14603
USA

ROSAMOND James
Astra Arcus USA, Inc
P O Box 20890
Rochester NY 14603
USA

NEW COMPOUNDS

The present invention relates to novel compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof processes for preparing them pharmaceutical compositions containing them and
5 their use in therapy The novel compounds referred to are positive modulators of nicotinic receptor agonists said positive modulator having the capability to increase the efficacy of the said nicotinic receptor agonists

10 BACKGROUND ART

Cholinergic receptors normally bind the endogenous neurotransmitter acetylcholine (ACh) thereby triggering the opening of ion channels ACh receptors in the mammalian central nervous system can be divided into muscarinic (mAChR) and nicotinic (nAChR) subtypes based on the agonist activities of muscarine and nicotine respectively The nicotinic
15 acetylcholine receptors are ligand gated ion-channels containing five subunits (for reviews see Colquhoun et al (1997) *Advances in Pharmacology* 39 191-220 Williams et al (1994) *Drug News & Perspectives* 7 205-223 Doherty et al (1995) *Annual reports in Medicinal Chemistry* 30 41-50) Members of the nAChR gene family have been divided into two groups based on their sequences members of one group are considered β subunits while a
20 second group are classified as α subunits (for reviews see Karlin & Akabas (1995) *Neuron* 15 1231-1244 Sargent (1993) *Annu Rev Neurosci* 16 403-443) Three of the α subunits $\alpha 7$ $\alpha 8$ and $\alpha 9$ form functional receptors when expressed alone and thus presumably form homooligomeric receptors

3 An allosteric transition state model of the nAChR involves at least a resting state an activated state and a desensitized closed channel state (Williams et al *supra* Karlin & Akabas *supra*) Different nAChR ligands can thus differentially stabilize the conformational state to which they preferentially bind For example the agonists ACh and (-)-nicotine stabilize the active and desensitized states

30

Changes of the activity of nicotinic receptors has been implicated in a number of diseases Some of these e.g. myasthenia gravis and ADNFLE (autosomal dominant nocturnal front

54
52

lobe epilepsy) (Kuryatov et al (1997) J Neurosci 17(23) 9035-47) are associated with reductions in the activity of nicotinic transmission either through a decrease in receptor number or increased desensitization a process by which receptors become insensitive to the agonist. Reductions in nicotinic receptors have also been hypothesized to mediate cognitive deficits seen in diseases such as Alzheimer's disease and schizophrenia (Williams et al *supra*). The effects of nicotine from tobacco are also mediated by nicotinic receptors. Increased activity of nicotinic receptors may reduce the desire to smoke.

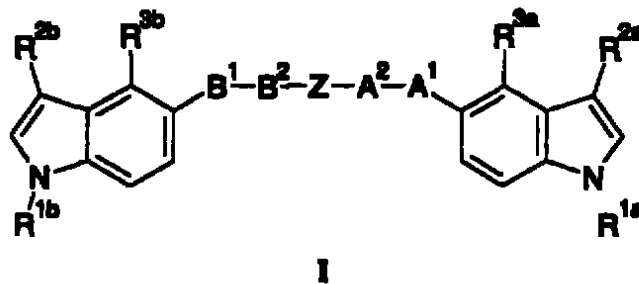
- 10 The use of compounds which bind nicotinic acetylcholine receptors in the treatment of a range of disorders involving reduced cholinergic function such as Alzheimer's disease, cognitive or attention disorders, attention deficit hyperactivity disorders, anxiety, depression, smoking cessation, neuroprotection, schizophrenia, analgesia, Tourette's syndrome, and Parkinson's disease has been discussed in McDonald et al (1995).
- 15 Nicotinic Acetylcholine Receptors. Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology. Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry vol 30 pp 41-50. Academic Press Inc. San Diego, CA and in Williams et al *supra*.

However, treatment with nicotinic receptor agonists which act at the same site as ACh is problematic because ACh not only activates but also blocks receptor activity through processes which include desensitization (for a review see Ochoa et al (1989) Cellular and Molecular Neurobiology 9: 141-178) and uncompetitive blockade (open-channel block) (Forman & Miller (1988) Biophysical Journal 54(1) 149-58). Furthermore, prolonged activation appears to induce a long-lasting inactivation. Therefore, agonists of ACh can be expected to reduce activity as well as enhance it. At nicotinic receptors in general, and of particular note, at the $\alpha 7$ -nicotinic receptor, desensitization limits the duration of current during agonist application.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

It has surprisingly been found that certain compounds can enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors. It is believed that compounds having this type of action (hereinafter referred to as positive modulators) will be particularly useful for treatment of conditions associated with reductions in nicotinic transmission. In a therapeutic setting such compounds could restore normal interneuronal communication without affecting the temporal profile of activation. In addition they would not produce long term inactivation as prolonged application of agonist may

According to the invention it has been found that compounds of Formula I



wherein

R^1 , R^{1b} , R^{3a} and R^{3b} independently represent hydrogen or C_1 - C_4 alkyl

R^{2a} and R^{2b} independently represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or CH_2CN

A^1 represents oxygen, sulfur or NR^{4a}

B^1 represents oxygen, sulfur or NR^{4b}

R^{4a} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl or together R^{3a} and R^{4a} form a ring

R^{4b} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl or together R^{3b} and R^{4b} form a ring

A^2 and B^2 independently represent $C(O)$, $C(NH)$, $OC(O)$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, SO_2 or a bond

Z represents $(CH_2)_n Y(CH_2)_m$

n and m are independently 0-4

5 Y represents oxygen sulfur NR^5 CHR^6 Ar or Ccy

Ccy represents a 5-10 membered carbocycle including cyclopentane and adamantane

10 Ar represents phenyl naphthyl or a 5- or 6 membered heterocyclic ring containing zero to four nitrogens zero to one sulfurs and zero to one oxygens

Ar is optionally substituted with one or more substituents selected from hydrogen halogen C_1 - C_4 alkyl C_2 - C_4 alkenyl C_2 - C_4 alkynyl CN NO_2 CF_3 OR^7 NR^8R^9 and $COOR^{10}$

15

R^7 R^8 and R^9 are independently hydrogen C_1 - C_4 alkyl aryl heteroaryl $C(O)R^{11}$ $C(O)R^{12}$ SO_2R^{13} or R^8 and R^9 together may be $(CH_2)_j Q(CH_2)_k$ where Q is oxygen sulfur NR^{14} or a bond

20 j is 2-4

k is 0-2

25 R^5 R^6 R^{10} R^{11} R^{12} R^{13} and R^{14} are independently hydrogen C_1 - C_4 alkyl aryl or heteroaryl

or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors

30 Preferred compounds of the invention include the following

1-3-Bis(indolyl-5-oxymethyl)benzene

NN'-Di(5-indolyl)-1-3-adamantanedicarboxamide

or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof

35

Unless otherwise indicated the C_1 - C_4 alkyl groups referred to herein e.g. methyl ethyl n-propyl n-butyl i-propyl i-butyl t-butyl s-butyl may be straight-chained or branched and the C_3 - C_4 alkyl groups may also be cyclic e.g. cyclopropyl cyclobutyl

Unless otherwise indicated the C₂-C₄ alkenyl groups referred to herein may contain one or two double bonds e.g. ethenyl 1-propenyl n-butenyl 1-butenyl allyl 1,3-butadienyl

Unless otherwise indicated the C₂-C₄ alkynyl groups referred to herein contain one triple
5 bond e.g. ethynyl propynyl 1 or 2-butyne

Halogen referred to herein may be fluoride chloride bromide or iodide

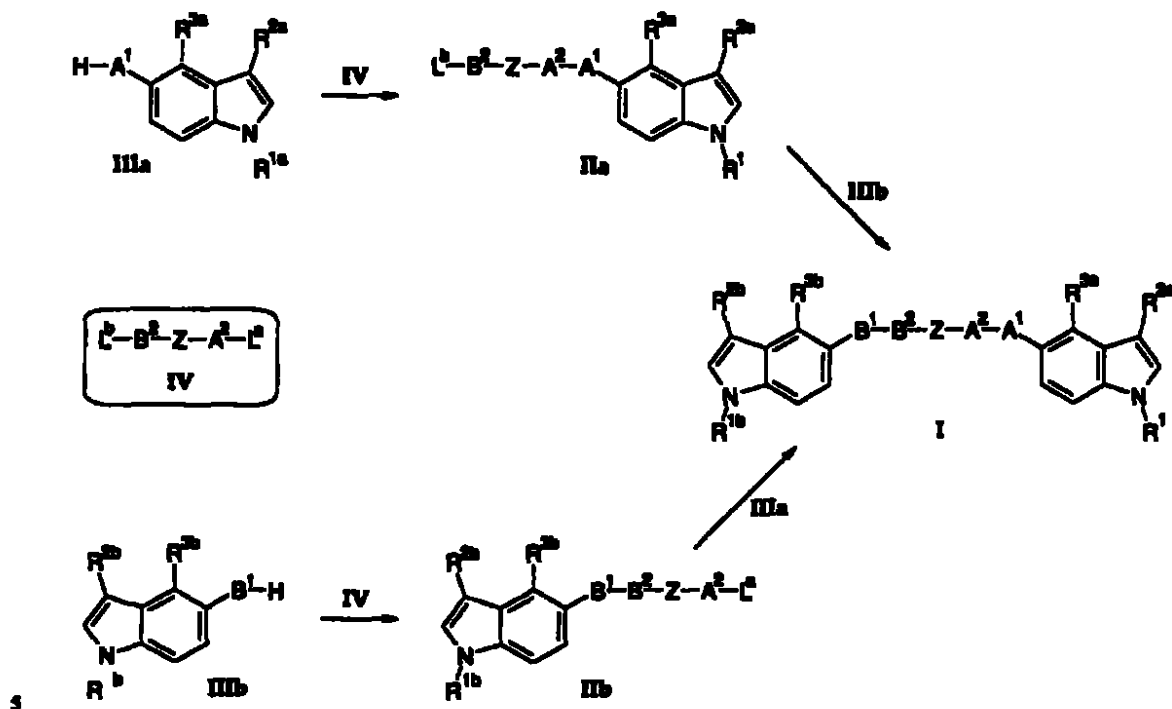
The compounds of the invention have the advantage that they may be less toxic be more efficacious be longer acting have a broader range of activity be more potent produce fewer
10 side effects are more easily absorbed or have other useful pharmacological properties

Methods of preparation

In the reaction schemes and text that follow R^{1a} R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A¹ A² B¹ B² and Z unless otherwise indicated are as defined above for formula I The compounds of
15 formula I may be prepared according to the methods outlined in Schemes I and II

Compounds of formula I may be prepared from compounds of formula IIIa or IIIb wherein R¹ R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A¹ A² B¹ and B² are as defined in formula I by reaction with an intermediate of formula IIa or IIb wherein L or L^b is a suitable leaving
20 group representing halogen triflate (TfO) methanesulfonate (MsO) or *p*-toluenesulfonate (pTsO) and R¹ R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A¹ A² B¹ B² and Z are as defined in formula I in the presence of a suitable base and solvent Intermediates of formula IIa or IIb may be prepared from compounds of formula IIIa or IIIb wherein R^{1a} R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A¹ and B¹ are as defined in formula I by selective reaction of one of the leaving groups of a
25 compound of formula IV wherein L and L^b are suitable leaving groups independently representing halogen triflate (TfO) methanesulfonate (MsO) or *p*-toluenesulfonate (pTsO) and A² B² and Z are as defined in formula I in the presence of a suitable base and solvent Suitable bases include sodium carbonate (Na₂CO₃) cesium carbonate (Cs₂CO₃) potassium carbonate (K₂CO₃) triethylamine (TEA) or *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) Suitable solvents for the reaction include *N,N*-dimethylformamide (DMF) *N*
30

methylpyrrolidone (NMP) acetonitrile (ACN) dimethylsulfoxide (DMSO) or tetrahydrofuran (THF) The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at ambient temperature



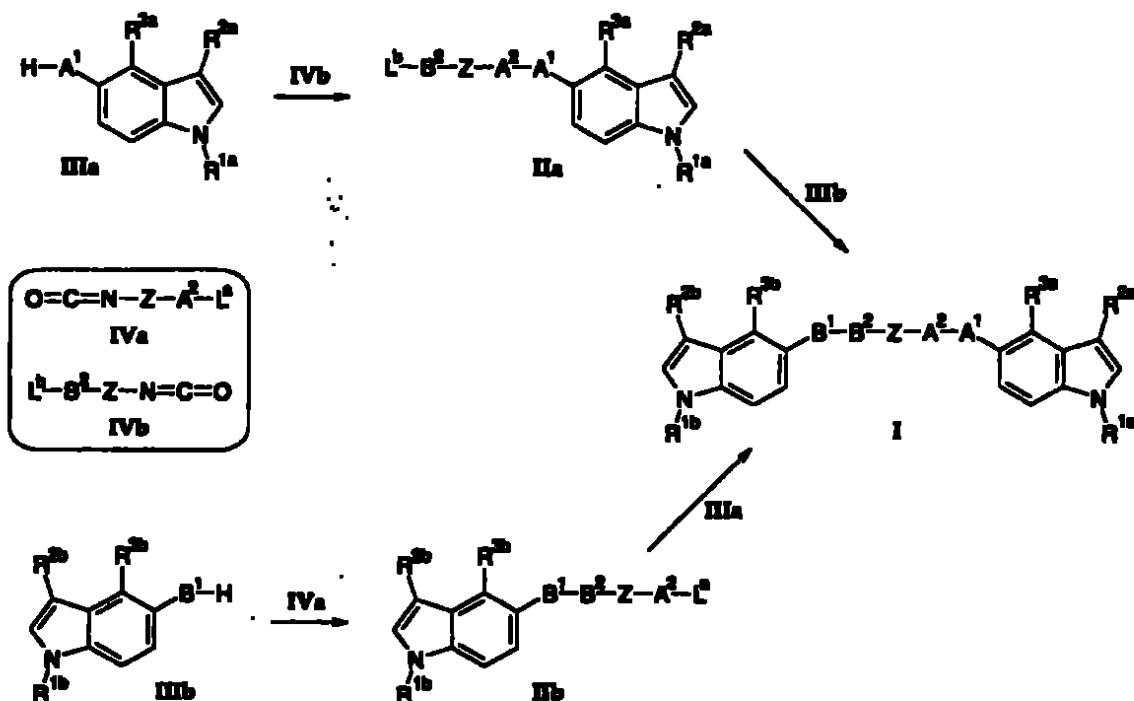
Scheme I

- Intermediates of formula IIa or IIb may be prepared from compounds of formula IIIa or IIIb wherein R^1 R^{1b} R^{2a} R^{2b} R^{3a} R^{3b} A^1 and B^1 are as defined in formula I by condensation with a compound of formula IVa or IVb wherein $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ is an isocyanate group and L^a or L^b are suitable leaving groups (or synthetic precursors) representing halogen triflate (TfO) methanesulfonate (MsO) or *p*-toluenesulfonate (pTsO) and A^2 B^2 and Z are as defined in formula I in the presence of a suitable solvent Suitable solvents for the reaction include *N,N*-dimethylformamide (DMF) *N*-methylpyrrolidone (NMP) acetonitrile (ACN) dimethylsulfoxide (DMSO) tetrahydrofuran (THF) chloroform ethyl

S4
S4

acetate (EtOAc), ethanol (EtOH) or methanol (MeOH). The reaction is preferably performed at a temperature of 0-100°C and most preferably at ambient temperature.

5



Scheme II

10

Compounds of formula IIIa and IIIb are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art (see, for example, 'Indoles: Reactions and Synthesis' in 'Heterocyclic Chemistry', 3rd Edition, J. A. Joule, K. Mills, and G F. Smith, (Pub.) Stanley Thornes Ltd. (1998) and references therein).

15

Compounds of formula IIIa and IIIb, wherein A^1 represents NR^{4a} where together R^{3a} and R^{4a} form a ring and/or wherein B^1 represents NR^{4b} where together R^{3b} and R^{4b} form a

ring may be prepared by methods known to one skilled in the art (see for example J E Macor J T Froman R J Post K Ryan Tetrahedron Lett 38 1673-1676 1997)

Compounds of formula IV IVa and IVb are commercially available or may be prepared by
5 methods known to one skilled in the art

Where necessary hydroxy amino or other reactive groups may be protected using a protecting group as described in the standard text Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition T W Greene and P G M Wuts 1999 J Wiley & Sons Inc

10

The above described reactions unless otherwise noted are usually conducted at a pressure of about one to about three atmospheres preferably at ambient pressure (about one atmosphere)

15 Unless otherwise stated the above described reactions are conducted under an inert atmosphere preferably under a nitrogen atmosphere

The compounds of the invention and intermediates may be isolated from their reaction mixtures by standard techniques

20

Acid addition salts of the compounds of formula I which may be mentioned include salts of mineral acids for example the hydrochloride and hydrobromide salts and salts formed with organic acids such as formate acetate maleate benzoate tartrate and fumarate salts. Acid addition salts of compounds of formula I may be formed by reacting the free base or
25 a salt enantiomer or protected derivative thereof with one or more equivalents of the appropriate acid. The reaction may be carried out in a solvent or medium in which the salt is insoluble or in a solvent in which the salt is soluble e.g. water dioxane ethanol tetrahydrofuran or diethyl ether or a mixture of solvents which may be removed in vacuum or by freeze drying. The reaction may be a metathetical process or it may be
30 carried out on an ion exchange resin

The compounds of formula I exist in tautomeric or enantiomeric forms all of which are included within the scope of the invention. The various optical isomers may be isolated by separation of a racemic mixture of the compounds using conventional techniques e.g.
5 fractional crystallization or chiral HPLC. Alternatively the individual enantiomers may be made by reaction of the appropriate optically active starting materials under reaction conditions which will not cause racemization.

The compounds of formula I or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable
10 salts thereof may be used on their own or in the form of appropriate medicinal preparations for enteral or parenteral administration. According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition including preferably less than 80% and more preferably less than 50% by weight of a compound of the invention in admixture with an inert pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

15

Examples of diluents and carriers are

– for tablets and dragees: lactose, starch, talc, stearic acid; for capsules: tartaric acid or lactose

– for injectable solutions: water, alcohols, glycerin, vegetable oils; for suppositories

20 natural or hardened oils or waxes

There is also provided a process for the preparation of such a pharmaceutical composition which comprises mixing the ingredients.

It will be understood that a pharmaceutical composition comprising a positive modulator of
25 a nicotinic receptor agonist together with a pharmaceutically acceptable carrier said positive modulator having the capability to increase the efficacy of the said receptor agonist. For the purposes of the present invention the term positive modulator or positive modulator of a nicotinic receptor agonist shall be understood as a compound
30 having the capability to increase the maximum efficacy of a nicotinic receptor agonist.

b2
62

It will be understood that the invention includes compositions comprising either a positive modulator as the only active substance thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists such as acetylcholine or choline or a positive modulator in combination with a nicotinic receptor agonist. Thus the said pharmaceutical compositions
5 containing a positive modulator of a nicotinic receptor agonist may in addition comprise a nicotinic receptor agonist.

In a preferred form of the invention the said nicotinic receptor agonist is an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist. Example of an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist is ()-Spiro[1
10 Azabicyclo[2.2.2]Octane-3,5'-Oxazolidine]-2'-One. Several $\alpha 7$ nicotinic receptor agonists are known in the art e.g. from WO 96/06098, WO 97/30998 and WO 99/03859.

A further aspect of the invention provides a method for the treatment of a condition associated with reduced nicotine transmission by administering to a patient in need of such
15 treatment a medically effective amount of a positive modulator of a nicotinic receptor agonist, said positive modulator having the capability to increase the efficacy of the said nicotinic receptor agonist.

It will be understood that the methods of treatment of this invention includes either a
20 positive modulator as the only active substance thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists such as acetylcholine or choline or a positive modulator administered together with a nicotinic receptor agonist.

In another preferred form of the invention the said method of treatment includes a
25 nicotinic receptor agonist which is an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist. Example of an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist is () Spiro[1 Azabicyclo[2.2.2]Octane-3,5'-Oxazolidine]-2'-One. Several $\alpha 7$ nicotinic receptor agonists are known in the art e.g. from WO 96/06098, WO 97/30998 and WO 99/03859.

30 Utility

A further aspect of the invention is the use of compound according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a condition associated

with reduced nicotinic receptor transmission or a condition associated with reduced nicotinic density which could be one of the below mentioned diseases or conditions which comprises administering a therapeutically effective amount of compounds according to the invention to a patient

5

It will be understood that the use includes compositions comprising either a positive modulator as the only active substance thus modulating the activity of endogenous nicotinic receptor agonists such as acetylcholine or choline or a positive modulator in combination with a nicotinic receptor agonist. Thus the said use of pharmaceutical compositions containing a positive modulator of a nicotinic receptor agonist may in addition comprise a nicotinic receptor agonist

In a preferred form of the invention the use of the said nicotinic receptor agonist is represented by an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist. Example of an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist is () Spiro[1 Azabicyclo[2.2.2]Octane 3.5'-Oxazolidine] 2'-One. Several $\alpha 7$ nicotinic receptor agonists are known in the art e.g. from WO 96/06098 WO 97/30998 and WO 99/03859

Examples of diseases or conditions include schizophrenia, mania and manic depression, anxiety, Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body Dementia, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, jetlag and nicotine addiction (including that resulting from exposure to products containing nicotine)

It will be understood that the said positive modulator can be administered either with the purpose of acting on endogenous nicotine receptor agonists such as acetylcholine or choline or in combination with an exogenous nicotinic receptor agonist

A further aspect of the invention relates to a compound for treating or preventing a condition or disorder as exemplified above arising from dysfunction of nicotinic acetylcholine receptor neurotransmission in a mammal, preferably a human, compositions comprising either a positive modulator as the only active substance thus modulating the

activity of endogenous nicotinic receptor agonists or a positive modulator in combination with a nicotinic receptor agonist. Thus the said use of pharmaceutical compositions containing a positive modulator of a nicotinic receptor agonist may in addition comprise a nicotinic receptor agonist effective in treating or preventing such disorder or condition and
5 an inert pharmaceutically acceptable carrier

Experimental Methods

The activity of the compounds of the invention may be measured in the tests set out below

10

(a) *Xenopus* oocyte current recording

The *Xenopus* oocyte has provided a powerful means of assessing the function of proteins thought to be subunits of ligand gated ion channels. Injection of RNA transcribed from cDNA clones encoding the appropriate receptor subunits or injection of cDNA in which
15 the coding sequence is placed downstream of a promoter results in the appearance of functional ligand-gated ion channels on the surface of the oocyte (see e.g. Boulter et al (1987) Proc Natl Acad Sci U S A 84 7763 7767)

Consequently one convenient technique to assess the enhancement of nicotinic efficacy is
20 two-electrode voltage-clamp recording from *Xenopus* oocytes expressing $\alpha 7$ nicotinic receptors from cRNA

Xenopus laevis frogs (Xenopus I Kalamazoo MI) were anesthetized using 0.15% tricaine. Oocytes were removed to OR2 solution (82 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 5 mM HEPES, 1.5 mM NaH₂PO₄, 1 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, pH 7.4). The oocytes were defolliculated
25 by incubation in 25 ml OR2 containing 0.2% collagenase 1A (Sigma) two times for 60 min on a platform vibrating at 1 Hz and stored in Leibovitz's L-15 medium (50 µg/ml gentomycin, 10 Units/ml penicillin and 10 µg/ml streptomycin). Approximately 50 ng of cRNA was injected in each oocyte the following day. cRNA was synthesised from cDNA
30 using Message Machine (purchased from Abion)

1999 11-03

65
63

13

The external recording solution consisted of 90 mM NaCl 1 mM KCl 1 mM MgCl₂ 1 mM BaCl₂ 5 mM HEPES pH 7.4 Two-electrode voltage-clamp recording was carried out using an Oocyte Clamp amplifier (OC 725C Warner Instrument Hamden CT) Oocytes were impaled with two electrodes of 1.2 MΩ tip resistance when filled with 3M KCl

5 Recordings were begun when membrane potential became stable at potentials negative to -20mV (resting membrane potentials are less negative when Ba⁺⁺ replaces Ca⁺⁺ in bathing solutions) Membrane potential was clamped at -80 mV ACh was purchased from Sigma Oocytes were continuously perfused (5 ml/min) with recording solution with or without ACh

10

Current amplitude was measured from baseline to peak EC₅₀ values maximal effect and Hill slopes were estimated by fitting the data to the logistic equation using GraphPad Prism (GraphPad Software Inc San Diego CA)

Increases in agonist efficacy elicited by a positive modulator can be calculated in two ways

(1) As percent potentiation of current amplitude which is defined as $100(I_m - I_c)/I_c$ where I_m is current amplitude in the presence of modulator and I_c is current in the absence of modulator

(2) As percent potentiation of area under curve of an agonist trace which is the integration of net current over time Area under the curve is a common representation of the total ion flux through the channel

15

(b) Ca²⁺ flux imaging

Imaging of Ca²⁺ flux through nAChR α7 receptors transiently expressed in a cell line is
20 another means of assaying modulator activity

1999 11-03

65
64

Cells expressing $\alpha 7$ receptors (for example HEK 293 cells or cell cultured neurons) are grown to confluence in 96 well plates and loaded with fluo 3 a fluorescent calcium indicator. To screen for $\alpha 7$ modulatory activity the 96 well plate is placed in a fluorescence imaging plate reader (FLIPR) and test compounds along with an $\alpha 7$ agonist are applied simultaneously to all wells. Receptor activation is measured by calcium influx into cells which is quantified by the increase in fluorescence intensity of each well recorded simultaneously by the FLIPR. A modulatory effect is determined by the increase in fluorescence over that of agonist alone. Similarly to test for nAChR $\alpha 7$ agonist activity test compounds along with an $\alpha 7$ modulator are applied simultaneously to all wells. Receptor activation is measured by calcium influx into cells which is quantified by the increase in fluorescence intensity of each well recorded simultaneously by the FLIPR. An agonist effect is determined by the increase in fluorescence over that of modulator alone.

Cell-cultured neurons are prepared according to the following method. Eighteen day old Sprague Dawley rat fetuses (E 18) were aseptically removed from the pregnant male sacrificed the frontal cortices of the brains removed the meninges stripped and the cleaned cortex placed into cold HBSS. If hippocampus was desired the hippocampus was dissected away from the cortex and then placed into cold HBSS. The tissues were mechanically dispersed washed once in HBSS (200 g for 30 minutes in 4C) resuspended in a modification of Sato's medium supplemented with glutamine antibiotics potassium chloride insulin transferrin selenium and 5% heat inactivated fetal bovine serum (FBS endotoxin free) and plated into each of a 24-well plate (coated with poly L lysine). The wells could contain glass coverslips which were also coated with PLL. The plates were incubated at 37C in a CO₂ incubator. After 24 hours the medium was removed fresh medium added and the cells allowed to grow for at least another 11 days feeding when necessary.

The compounds of the invention are compounds which causes a 100% potentiation (2 fold increase) of baseline current (as described above) as measured baseline to peak at low concentration of Acetylcholine (30 μ M) indicating that they are expected to have useful therapeutic activity. The compounds of the invention are also compounds which increase

67
65

the flux of Ca^{2+} when applied in the Ca^{2+} flux imaging assay as described above. Any increase of Ca^{2+} flux caused by a compound of the invention compared to the Ca^{2+} flux caused by an agonist alone (as measured in Fluorescence Intensity Units) indicates that they are expected to have useful therapeutic activity.

5

The use of compounds of the invention have the advantage that they may be less toxic, be more efficacious, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent, produce fewer side effects, are more easily absorbed or have other useful pharmacological properties.

10

General Experimental Procedures

Commercial reagents were used without further purification. Mass spectra were recorded following either chemical ionization (MS CI) or electrospray (MS ES) ionization methods and are reported as m/z for the protonated parent molecular ion (MH^+). Room temperature refers to 20–25°C.

15

EXAMPLES

The following examples are preferred non-limiting examples embodying preferred aspects of the invention.

20

Example 1

1,3-Bis(indolyl-5-oxymethyl)benzene

To a solution of 5-hydroxyindole (0.133 g) in *N,N*-dimethylformamide (20 ml) was added cesium carbonate (0.652 g) and α,α -dibromo-*m*-xylene (0.132 g). The suspension was stirred under nitrogen at ambient temperature overnight. Cesium salts were removed by
25 filtration and washed with acetone. The residue left on concentrating the combined filtrate and washings was chromatographed over silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexanes and precipitated from ether with hexanes to give 0.1 g of the title compound. MS CI (MH^+) = 369.

30

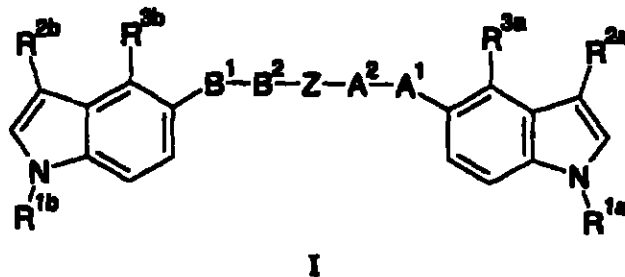
Example 2

N,N-Di(5-indolyl)-1,3-adamantanedicarboxamide

To a solution of 1,3-adamantanedicarboxylic acid (0.112 g) in chloroform (10 ml) at 0°C was added thionyl chloride (0.18 g). The solution was allowed to warm to room temperature overnight and reduced to a residue at reduced pressure. The residue was dissolved in dry tetrahydrofuran and concentrated twice more to remove excess thionyl chloride. To a solution of the resulting acid chloride in tetrahydrofuran (20 ml) at 0°C was added 5-aminoindole (0.13 g) and triethylamine (0.1 g) and the resulting suspension was allowed to warm to room temperature overnight. The precipitated triethylamine hydrochloride was removed by filtration and washed with tetrahydrofuran. The residue left on concentrating the combined filtrate and washings was chromatographed over silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexanes to give 0.16 g of the title compound. MS ES (MH⁺) = 453.

CLAIMS

1 A compound of Formula I



wherein

R^{1a} , R^{1b} , R^{3a} and R^{3b} independently represent hydrogen or C_1 - C_4 alkyl

R^{2a} and R^{2b} independently represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or CH_2CN

A^1 represents oxygen, sulfur or NR^{4a}

B^1 represents oxygen, sulfur or NR^{4b}

R^{4a} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl or together R^{3a} and R^{4a} form a ring

R^{4b} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl or together R^{3b} and R^{4b} form a ring

A^2 and B^2 independently represent $C(O)$, $C(NH)$, $OC(O)$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, SO_2 or a bond

Z represents $(CH_2)_n Y(CH_2)_m$

n and m are independently 0-4

Y represents oxygen, sulfur, NR^5 , CHR^6 , Ar or Ccy

Ccy represents a 5-10 membered carbocycle including cyclopentane and adamantane

Ar represents phenyl naphthyl or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing zero to four nitrogens zero to one sulfurs and zero to one oxygens

5 Ar is optionally substituted with one or more substituents selected from hydrogen halogen C₁ C₄ alkyl C₂ C₄ alkenyl C₂ C₄ alkynyl CN NO₂ CF₃ OR⁷ NR⁸R⁹ and COOR¹⁰

10 R⁷ R⁸ and R⁹ are independently hydrogen C₁ C₄ alkyl aryl heteroaryl C(O)R¹¹ C(O)R¹² SO₂R¹³ or R⁸ and R⁹ together may be (CH₂)_j Q(CH₂)_k where Q is oxygen sulfur NR¹⁴ or a bond

j is 2-4

15 k is 0-2

R⁵ R⁶ R¹⁰ R¹¹ R¹² R¹³ and R¹⁴ are independently hydrogen C₁ C₄ alkyl aryl or heteroaryl

or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof

20

2 A compound according to claim 1 said compound being

1 3-Bis(indolyl 5-oxymethyl)benzene

25 N N Di(5-indolyl)-1 3 adamantanedicarboxamide

or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof

3 A compound according to claim 1 or claim 2 for use in therapy

30 4 A pharmaceutical composition including a compound as defined in claim 1 or claim 2 in admixture with an inert pharmaceutically acceptable diluent or carrier

5 The pharmaceutical composition according to claim 4 in addition comprising a nicotinic receptor agonist

35

6 The pharmaceutical composition according to claim 4 or claim 5 for the use in the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which the compound is having the capability to increase the efficacy of a nicotinic receptor agonist

71
69

- 7 The pharmaceutical composition according to claim 4 or claim 5 for use in the treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders
- 5 8 The pharmaceutical composition according to claim 4 or claim 5 for use in the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial
- 9 The pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment or
10 prophylaxis of Alzheimer s disease learning deficit cognition deficit attention deficit memory loss Attention Deficit Hyperactivity Disorder Lewy Body Dementia anxiety schizophrenia or mania or manic depression Parkinson s disease Huntington s disease Tourette s syndrome neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapse jetlag cessation of smoking nicotine
15 addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine pain or ulcerative colitis
- 10 The pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer s disease learning deficit cognition deficit attention deficit Lewy Body Dementia memory loss or Attention Deficit Hyperactivity Disorder
- 20 The pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment or prophylaxis of anxiety schizophrenia, or mania or manic depression
- 25 12 The pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment or prophylaxis of Parkinson s disease Huntington s disease Tourette s syndrome or neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapses
- 30 13 The pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment or prophylaxis of jetlag nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine pain or ulcerative colitis

27
70

- 14 The pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer s disease
- 5 15 Use of a compound as defined in claim 1 or claim 2 in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders
- 10 16 The use of a compound as defined in claim 1 or claim 2 in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial
- 15 17 The use of a compound as defined in claim 1 or claim 2 in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of Alzheimer s disease learning deficit cognition deficit attention deficit memory loss Attention Deficit Hyperactivity Disorder Lewy Body Dementia anxiety schizophrenia mania or manic depression Parkinson s disease Huntington s disease Tourette s syndrome neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapse jetlag cessation of smoking nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine pain or ulcerative colitis
- 20 18 The use according to claim 17 wherein the condition or disorder is Alzheimer s disease learning deficit cognition deficit attention deficit memory loss Lewy Body Dementia or Attention Deficit Hyperactivity Disorder
- 25 19 The use according to claim 17 wherein the disorder is anxiety schizophrenia, mania or manic depression
- 30 20 The use according to claim 17 wherein the disorder is Parkinson s disease Huntington s disease Tourette s syndrome or neurodegenerative disorders in which there is loss of cholinergic synapses

23
71

21. The use according to claim 17, wherein the condition or disorder is Alzheimer's disease.
22. The use according to claim 17, wherein the condition or disorder is jetlag, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, and for ulcerative colitis.
23. A method for the treatment of a condition associated with reduced nicotine transmission, by administering to a patient in need of such treatment, a medically effective amount of a compound according to claim 1 or claim 2, said compound having the capability to increase the efficacy of a nicotinic receptor agonist.
24. The method according to claim 23, wherein the said compound is administered together with a nicotinic receptor agonist.
25. The method according to claim 23 or claim 24, wherein the said agonist is an $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist.
26. A method of treatment or prophylaxis of psychotic disorders or intellectual impairment disorders, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound, as defined in claim 1 or claim 2.
27. A method of treatment or prophylaxis of human diseases or conditions in which activation of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is beneficial which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound, as defined in claim 1 or claim 2.
28. The method according to any one of claims 23 to 27, wherein the disorder is Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Lewy Body Dementia, anxiety, schizophrenia, mania or manic depression, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, neurodegenerative disorders in which there is loss of

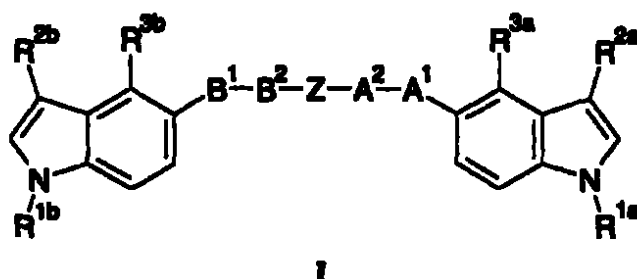
cholinergic synapse, jetlag, cessation of smoking, nicotine addiction including that resulting from exposure to products containing nicotine, pain, or ulcerative colitis.

29. The method according to claim 28, wherein the disorder is Alzheimer's disease,
5 learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body
Dementia, or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
30. The method according to claim 28, wherein the disorder is Parkinson's disease,
10 Huntington's disease, Tourette's syndrome, or neurodegenerative disorders in
which there is loss of cholinergic synapses.
31. The method according to claim 28, wherein the disorder is anxiety, schizophrenia,
mania or manic depression.
- 15 32. The method according to claim 28, wherein the disorder is jetlag, nicotine
addiction, pain, and for ulcerative colitis.
33. The method according to claim 28, wherein the disorder is Alzheimer's disease.

71-
73

ABSTRACT

A compound of the Formula I



- 5 wherein R^1 , R^{1b} , R^{3a} and R^{3b} independently represent hydrogen or C_1 - C_4 alkyl, R^{2a} and R^{2b} independently represent hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or CH_2CN , A^1 represents O, S or NR^{4a} , B^1 represents O, S or NR^{4b} , R^{4a} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl or together R^{3a} and R^{4a} form a ring, R^{4b} represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl or together R^{3b} and R^{4b} form a ring, A^2 and B^2 independently represent $C(O)$, $C(NH)$, $OC(O)$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, SO_2 or a bond, Z represents $(CH_2)_n$, $Y(CH_2)_m$, n and m are independently 0-4, Y represents O, S, NR^5 , CHR^6 , Ar or Ccy , Ccy represents a 5-10 membered carbocycle including cyclopentane and adamantane, Ar represents phenyl, naphthyl or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing zero to four nitrogens, zero to one sulfurs and zero to one oxygens, Ar is optionally substituted with one or more
- 15 substituents selected from hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, CN , NO_2 , CF_3 , OR^7 , NR^8R^9 and $COOR^{10}$, R^7 , R^8 and R^9 are independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)R^{11}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{13} or R^8 and R^9 together may be $(CH_2)_j$, $Q(CH_2)_k$, where Q is O, S, NR^{14} or a bond, j is 2-4, k is 0-2, R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} are independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl or
- 20 heteroaryl or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, especially for treatment of conditions associated with reductions in nicotinic transmission. The compounds of the invention enhance the efficacy of agonists at nicotinic receptors.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ✓ Nombre e identificación del Solicitante (1)
- ✓ Nombre e identificación del Inventor (1)
- ✓ Título o nombre de la Invencion (1)
- ✓ Descripción (6)
- Reivindicaciones (25)
- ✓ Resumen (4)
- ✓ Comprobante de Pago (2)

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

RECIBIDO 27/00 PM 10
CON INCLAY 1341 21 34
FEB 8 1 5 1000 1000 1000 1000
WILLIAM LUIS GARCIA



Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES INTENDENCIA
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-83138

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI [] NO [x] NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344 art 14-a)

SI [] NO [x] NO APLICABLE [] Acreditó en forma correcta la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344 literal g) del art 4 del Decreto 117/94)

SI [x] NO [] NO APLICABLE [] Presentó en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE [] Revindicó prioridad dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

SI [x] NO [] NO APLICABLE [] Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual revindica prioridad al momento de radicar la solicitud nacional

SI [x] NO [] NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se revindica prioridad (Art 4 D-3 Convenio de París Concepto 5 de enero de 1999 SIC)

SI [] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES

En consecuencia se conceptua que esta solicitud

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá D C 7 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO

202022

Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá D C Colombia

28/6

1^a EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00 83138

Concepto Técnico no 2014 Clasificación Internacional de Patentes B61K 31/40 Y

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determino que esta solicitud de Patente de Invención

- ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8 Art 13 a)
- ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
- ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art 13 e)
- * ☐ SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13 b)
- ☐ ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13 c)
- ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 del 94)
- ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
- ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene una o mas reivindicaciones
- * ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94
- ☐ SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94
- * ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P 104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- ☐ * ☒ SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P 105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- ☐ SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TECNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS ☒ SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá D C Nov 28/00

EXAMINADOR TECNICO
Codigo 202010

29
27

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO N° 2014

EXPEDIENTE N° 0 83138

IPC A61K 31/404

★ Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe modificarse de forma tal que en él se indique el nombre o grupo químico de los compuestos de la invención, ya que de la forma en la cual se encuentra es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C. 28 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q F Cód 202010**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-83138

AUTO 3939

DISPONE

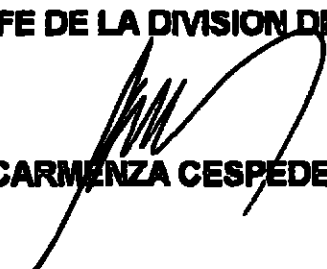
ARTICULO PRIMERO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena requiérrese al solicitante para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO SEGUNDO Notificar por estado el presente auto advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

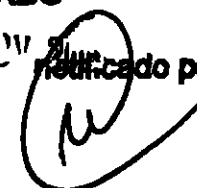
NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D C a los _____

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C  notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogota D C Colombia