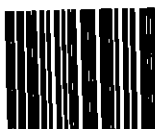


Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE



00 84393

**SOLICITUD
PATENTE DE
INVENCION**

Publicación: 0004393 00000000 Folio: 28
Fecha (IMP) 2000-11-07 16:07:44
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social NOVARTIS AG

Nº. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BASEL

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-78. OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162951/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. JOACHIM NOZULAK

Identificación

Dirección

1. HEITERSHEIM ALEMANIA

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención COMPUESTOS HETEROCICLICOS SILLADOS. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ESTOS Y COMPOSICION FARMACUTICA QUE LOS CONTIENE

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI



NO



TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA



UNIONISTA



(33) País ALEMANIA

Fecha NOVIEMBRE 15, 1992

(31) No. Solicitud 19954847.1

Para publicar a los



6 meses



12 meses



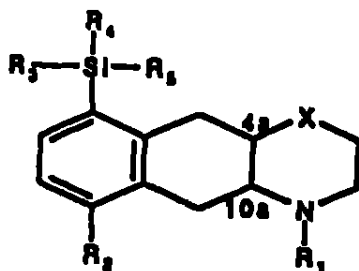
18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/5375 // 31/435 // 31/695 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer con un compuesto de la fórmula I.



en donde X es CH₂ u O. R₁ es hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquenoilo (de 3 a 5 átomos de carbono) en donde el doble enlace no está adyacente al átomo de nitrógeno, o bencilo. R₂ es hidroxilo o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y R₃, R₄ y R₅ son independientemente alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en forma de base libre o de sal de adición de ácido. Igualmente, se refiere al proceso para la preparación de dicho compuesto y a una composición farmacéutica que lo contiene.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No 17 398	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17 398	☒
Recibo de la tasa respectiva No. 63 394	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina.	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista.	
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota. Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propiedad según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros documentos	☐

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

FIRMA
NOMBRE

Meunier
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 Usaquén.

T.P. No. 68.228

1385

2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO		Folios 28
Radicacion	80004393 00000000	
Fecha (AMD)	2000-11-07 16 07 44	
Tramite	002 PATENTES D	1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia	2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

RECIBO OFICIAL DE CAJA 63,394
FECHA OCTUBRE 10 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	2703140	4,760,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	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

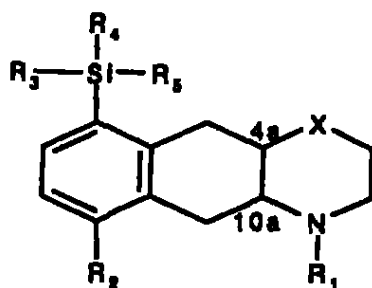
Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogota, D C, Colombia

COMPUESTOS HETEROCICLICOS SILILADOS

La presente invención se refiere a novedosos
 5 compuestos heterocíclicos sililados a su preparación a su uso
 como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas
 que los contienen

De una manera más particular la invención proporcina
 compuestos de la fórmula I

10



15

en donde X es CH₂ u O R₁ es hidrógeno alquilo (de 1 a
 4 átomos de carbono) alquenilo (de 3 a 5 átomos de carbono) en
 donde el doble enlace no está adyacente al átomo de nitrógeno o
 bencilo R₂ es hidroxilo o alcóxilo (de 1 a 4 átomos de
 carbono) y R₃ R₄ y R₅ son independientemente alquilo (de 1 a
 20 4 átomos de carbono) en forma de base libre o de sal de adición
 de ácido

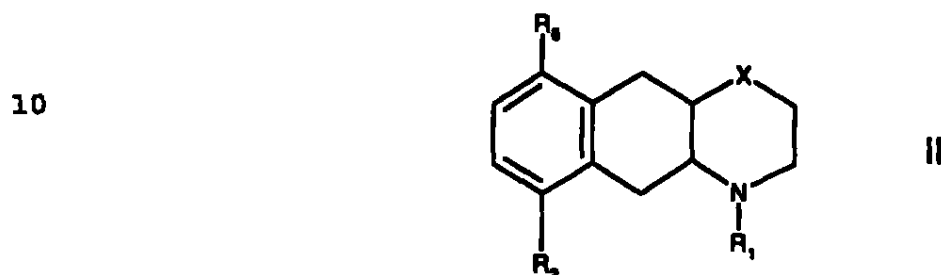
Los grupos alquilo y alcóxilo anteriormente definidos
 de preferencia representan metilo y metóxilo X es de
 preferencia CH₂

25

La invención incluye los enantiómeros así como sus

mezclas por ejemplo las mezclas diaestereoméricas o racémicas que puedan estar presentes tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos por ejemplo en las posiciones 4a y 10a En estas posiciones la configuración es de preferencia trans

5 En un aspecto adicional la invención proporciona un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido mediante el cual en un compuesto de la fórmula II



en donde X R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y R₂ es cloro bromo o yodo el halógeno está sustituido por un grupo trialquilsililo y los compuestos de la fórmula I así obtenidos se recuperan en forma de base libre o de sal de adición de ácido

15

La sustitución del halógeno por un grupo trialquilsililo se puede efectuar utilizando procedimientos convencionales por ejemplo mediante intercambio de halógen metal utilizando n butil-litio y la reacción subsecuente con un trialquil halógeno-silano correspondiente en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano

20

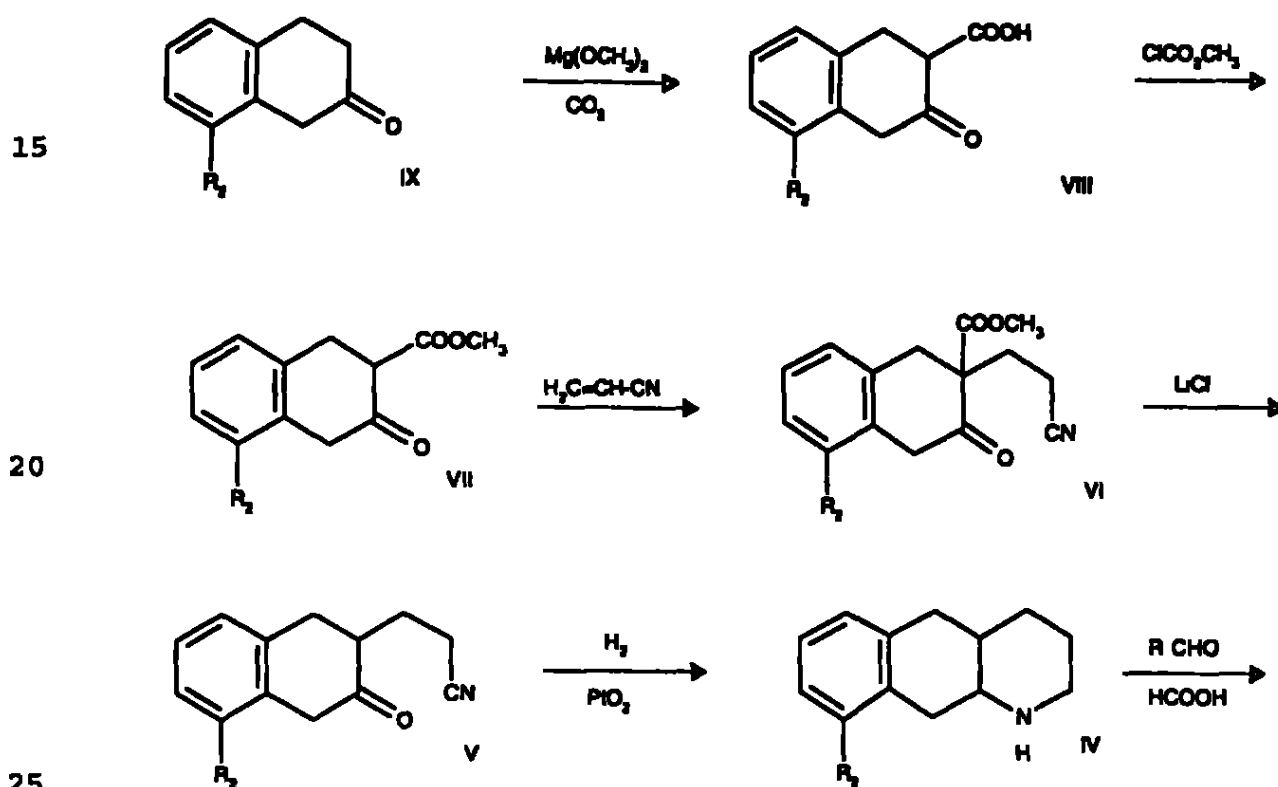
El procesamiento de las mezclas de reacción obtenidas de acuerdo con el proceso anterior y la purificación de los

25

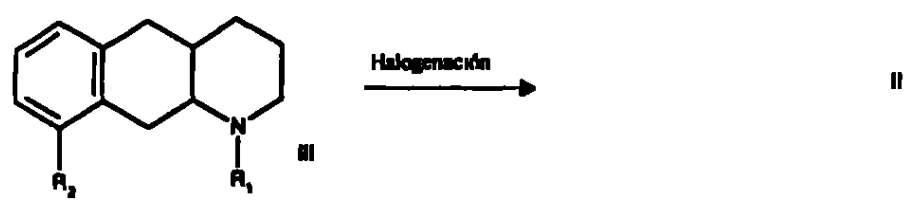
compuestos así obtenidos se pueden realizar de acuerdo con los procedimientos conocidos

Se pueden producir sales de adición de ácido a partir de las bases libres de una manera conocida y viceversa Las sales de adición de ácido adecuadas incluyen los clorhidratos los bromhidratos los maleinatos de hidrógeno y los fumaratos de hidrógeno

Los compuestos de partida de la fórmula II en donde X es CH_2 se pueden producir a partir de los compuestos de la fórmula IX de acuerdo con el siguiente esquema de reacción por ejemplo como se describe en los pasos a) a g) del Ejemplo 1



5



Si se desea se puede efectuar la separación de los isómeros a partir de la mezcla racémica de acuerdo con los métodos conocidos por ejemplo sobre el nivel de los compuestos de la fórmula III por ejemplo como se describe en el paso f) del Ejemplo

Los compuestos de partida de la fórmula II en donde X es O así como los compuestos de la fórmula IX y R₁CHO son conocidos o se pueden producir de una manera análoga a los procedimientos conocidos. Por ejemplo el compuesto de la fórmula II que tiene la configuración trans y en donde X es O, R₁ es metilo, R₂ es metoxilo y R₃ es yodo se conoce de la solicitud alemana publicada número 35 20 104 5 y de la Patente Alemana Número DE 35 08 263

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables referidos posteriormente en la presente como los agentes de la invención exhiben interesantes propiedades farmacológicas cuando se prueba in vitro y en animales y por consiguiente son útiles como productos farmacéuticos

En el modelo de contracción vas deferens de rata aislada [Honner V y colaboradores Br J Pharmacol 128 1323 1331 (1999)] los agentes de la invención se comportan como agonistas parciales en el subtipo de α -adrenoceptor con valores pEC_{50} de aproximadamente 5 0 a aproximadamente 9 0

En los ensayos para determinar la inhibición mediada por el receptor de serotonina (5-HT) 1A 5-HT 1B y 5-HT 1D de la actividad de la adenilato-ciclasa estimulada por forskolina a partir del hipocampo de becerro de células HeLa recombinantes humanas y de substantia nigra de becerro [Schoeffter P y colaboradores Br J Pharmacol 95 975-985 (1988) Neuropharmacology 36 429 437 (1997) y Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 337 602 608 (1988)] los agentes de la invención se comportan como agonistas con valores pEC_{50} de aproximadamente 5 0 a aproximadamente 9 0

En los ensayos para determinar la acumulación mediada por el receptor de 5 HT 2C de fosfatos de inositol en extract s de plexo coroide de cerdo [Hoyer D y colaboradores Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 339 252-258 (1989)] y en el ensayo de aorta de rata aislada para determinar el receptor de 5-HT 2A [Kalkman H O y colaboradores Pharmacology 53 351-355 (1996)] los agentes de la invención se comportan como antagonistas con valores pK_i de aproximadamente 5 0 a aproximadamente 9 0

En el ciclo de sueño/vigilia en la rata implantada a

largo plazo (registro ECoG) los agentes de la invención después de la administración de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo oralmente prolongan las fases de vigilia y reducen el sueño REM que es indicativo de un increment de atención y de actividad antidepresiva

En la prueba de intruso en ratones [Triangle 21 95-105(1982) Dixon A K y colaboradores J Clin Psychiatry 55(9) Supl B 4-7(1994)] los agentes de la invención en dosis de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 miligramo/kilogramo incrementan el comportamiento no social y la investigación social y reducen la ambivalencia defensiva indicando una actividad creciente de atención/vigilancia sugiriendo un perfil antidepresivo y ansiolítico

En el modelo de oclusión de arteria cerebral media (MCA) en ratas en una dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 miligramos/kilogramo/día oralmente [Tamura A y colaboradores Cereb Blood Flow Metabol 1 53-60(1981) Sauter A Rudin M Stroke 17 1228-1234 (1986)] los agentes de la invención administrados oralmente cada día desde el tercer día después de la oclusión de MCA durante 3 semanas reducen el daño neuronal inducido por isquemia y los síntomas subsiguientes

En vista de lo anterior los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de depresión y desórdenes relacionados incluyend depresión mayor depresión/desórdenes

bipolares depresión maniaca manía desórdenes depresivos
premenstruales depresión post-parto depresión post
menopáusica ansiedad y desórdenes relacionados incluyendo
desórdenes de ansiedad en general desórdenes del sueño
5 desórdenes compulsivos obsesivos timidez extrema
fobia/ansiedad social fobia simple tartamudeo agorafobia
bulimia desórdenes en el comer obesidad anorexia nerviosa
desórdenes de pánico intentos/ideas suicidas tensión y
desórdenes inducidos por tensión incluyendo desórdenes por
10 tensión post traumática tensión hemorrágica incontinencia
urinaria inducida por tensión episodios psicóticos inducidos
por tensión además embolia recuperación posterior a embolia y
trauma de la cabeza abuso/dependencia/retiro de alcohol retiro
de drogas por ejemplo retiro de nicotina esquizofrenia
15 síntomas negativos de esquizofrenia desórdenes de
hiperactividad y déficit de atención (ADHD) disfunciones
sexuales desórdenes cognoscitivos déficit de la memoria
demencia senil enfermedad de Alzheimer narcolepsia y síndrome
de fatiga crónica
20 Para las indicaciones anteriormente mencionadas la
dosificación apropiada por supuesto variará dependiendo por
ejemplo del compuesto empleado del huésped de modo de
administración y de la naturaleza y severidad de la condición
que se esté tratando Sin embargo en general se indica que se
25 obtienen resultados satisfactorios en animales en una

dosificación diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 de preferencia de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. En los mamíferos superiores por ejemplo en los seres humanos una dosificación diaria indicada está en la escala de 1 a aproximadamente 500 de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 miligramos de un agente de la invención convenientemente administrado por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en una forma de liberación sostenida.

El agente de la invención se puede administrar mediante cualquier vía convencional en particular enteralmente de preferencia oralmente por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas o parenteralmente por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables.

Para todas las indicaciones anteriores el compuesto preferido es (-)-(4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-9-metoxi-N-metil-6-trimetilsilil-benzo[g]quinolina. Este compuesto tiene una peC_{50} y una actividad intrínseca de $5.8 \pm 0.2/37 \pm 2$ por ciento en el modelo de contracción vas deferens de rata aislada, una peC_{50} de $5.97 \pm 0.20/107 \pm 17$ por ciento en el ensayo para el receptor de 5-HT_{1A} (hipocampo de becerro), una peC_{50} de $6.37 \pm 0.17/97 \pm 4$ por ciento en el ensayo para el receptor de 5-HT_{1A} (células HeLa rec. humanas), una peC_{50} de $6.75 \pm 0.14/70 \pm 7$ por ciento en el ensayo para los receptores de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

(*substantia nigra* de becerro) un pK_a de 7.14 ± 0.14 en el ensayo para el receptor de 5-HT_{2A} (aorta de rata aislada) y un pK_a de 7.03 ± 0.09 en el ensayo para el receptor de 5-HT_{2C} (plexo coraideo de cerdo). En el ciclo de sueño/vigilia con 1 y 3 miligramos/kilogramo oralmente induce un incremento duradero de vigilia tranquila y una reducción en el sueño REM quedando principalmente sin cambio la fase de sueño clásico. En la prueba de intruso con 0.03, 0.1 y 0.3 miligramos/kilogramo oralmente induce un incremento significativo en el comportamiento no social y en la investigación social así como una reducción significativa en el comportamiento defensivo que es un índice de retiro social.

Las indicaciones preferidas son depresión y ADHD.

De acuerdo con lo anterior la presente invención también proporciona un agente de la invención para utilizarse como un producto farmacéutico por ejemplo para el tratamiento de depresión y ADHD.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéutico. Estas composiciones se pueden fabricar de una manera convencional. Las formas de dosificación unitaria contienen por ejemplo de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 250 de preferencia de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de acuerdo con la

invención

Más aun la presente invención proporciona el us de un agente de la invención para la fabricación de un medicament para el tratamiento de cualquier condición mencionada
5 anteriormente

En todavía un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquier condición mencionada anteriormente en un sujeto que necesite dicho tratamiento el cual comprende administrar a este sujeto una
10 cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención Las temperaturas se dan en grados Celsius y no están corregidas

EJEMPLO 1: (-)(4aR,10aR)-9-metoxi-N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-6-trimetilsilil-benzo[g]-quinolina
15

2 4 gramos (7 7 milimoles) de (-)-trans-6-bromo-9-metoxi N-metil-1 2 3 4 4a 5 10 10a-octahidro-benzo[g]quinolina se disuelven en 50 mililitros de tetrahidrofurano absoluto La solución se enfría a -70 C y se agregan 14 1 mililitros (23
20 milimoles) de n-butil-litio (solución al 15 por cient en hexano) bajo argón Subsecuentemente se agregan 2 mililitros (15 4 milimoles) de trimetilclorosilano la mezcla se deja elevar hasta 0 C y se agita durante 2 horas La preparación se lava con una solución de hidróxido de sodio 1N y salmuera Se
25 extrae con acetato de etil y la fase orgánica se seca y se

13 14

concentra por evaporación Se obtiene (-)-trans-9-metoxi-N-metil-1 2 3 4 4a 5 10 10a-octahidro-6-trimetilsilil-benzo[g]quinolina A partir de esto se obtiene el fumarat ácido de (-)-(4aR 10aR) 9-metoxi-N-metil 1 2 3 4 4a 5 10 10a octahidro 6-trimetilsilil-benzo[g]quinolina correspondiente en acetona con ácido fumárico Tiene un punto de fusión de 186-187 C y el valor de rotación $[\alpha]_D^{20} = 69$ (c = 0.48 metanol) recristalización a partir de metanol acetona éter El maleinato ácido de (-)-(4aR 10aR) 9-metoxi-N metil 1 2 3 4 4a 5 10 10a-octahidro-6-trimetilsilil-benzo[g]quinolina correspondiente tiene un punto de fusión de 152-153 C y el valor de rotación $[\alpha]_D^{20} = -71.2$ (c = 0.51 metanol)

El material de partida se puede preparar como sigue

15 a) 3-carboxi-8-metoxi-2 tetralona (compuesto de la fórmula VIII)

Se agregan 13.50 gramos (0.56 moles) de listones de magnesio a 1.25 litros de metanol y la mezcla se calienta a 50-55 C y se agita Después de 0.5 horas se agregan 20.45 gramos adicionales (0.84 moles) de listones de magnesio y la temperatura se mantiene a 50-55 C durante 1.5 horas adicionales Luego se agregan nuevamente 20.45 gramos (0.84 moles) de listones de magnesio y la mezcla nuevamente se mantiene a aproximadamente 50 C durante 1.5 horas Subsecuentemente se 25 evapora la mayor parte del metanol se agregan 1.1 litros de

dimetilformamida al residuo y la mezcla se deja reposar durante 12 horas bajo argón. Luego se pasa gas de dióxido de carbono en la solución hasta que se alcanza la saturación (aproximadamente 4 horas). Se agrega por goteo una solución de 55 gramos (0.31 moles) de 8-metoxi-2-tetralona en 100 mililitros de dimetilformamida a esta mezcla. Luego la solución de la reacción se calienta bajo argón durante 4 horas a una temperatura interna de 133 C y subsecuentemente se procesa. La mezcla de reacción se divide en 2 y cada mitad se agrega por goteo a 1.5 litros de ácido clorhídrico al 10 por ciento (aproximadamente a 10 C). Luego cada porción se agita durante 30 minutos a -10 C. La 3-carboxi-8-metoxi-2-tetralona precipitada se filtra y se lava con 1 litro de agua helada. Entonces la parte cristalina se agita durante 20 minutos a 0°C en 100 mililitros de metanol. Se filtra a partir del metanol mediante succión. El producto se lava con 20 mililitros de éter/éter de petróleo (1:1) y se seca el residuo. Se obtiene 3-carboxi-8-metoxi-2-tetralona con un punto de fusión de 114-117 C (descomposición).

20

b) 3-metoxycarbonil-8-metoxi-2-tetralona (compuesto de la fórmula VII)

550 mililitros de cloruro de metileno se enfrían a 0 C y a esto se agregan 49.50 gramos (0.22 moles) de 3-carboxi-8-metoxi-2-tetralona. Se agregan 21.11 gramos (0.22 moles) de

25

metiléster del ácido clorofórmico a esta mezcla de reacción. Entonces a una temperatura interna de 5 C se agregan 34 mililitros de trietilamina en 50 mililitros de cloruro de metileno y se efectúa la agitación durante 2 horas a 5 C.

5 Subsecuentemente se agregan por goteo 125 mililitros de agua se separa la fase orgánica y se concentra sustancialmente el solvente por evaporación. El residuo se mezcla con metanol y el producto se precipita. Después de filtrar y secar se obtiene la 3-metoxycarbonil-8-metoxi-2-tetralona con un punto de
10 fusión de 106-108 C.

c) 3-metoxycarbonil-3-(2 cianoetil)-8-metoxi-2-tetralona (compuesto de la fórmula VI)

2 34 gramos (10 milimoles) de 3-metoxycarbonil 8-metoxi-2 tetralona se disuelven en 50 mililitros de tolueno absoluto y 14 mililitros de metanol absoluto. A estos se agregan bajo gas inerte 0.81 gramos (15 milimoles) de acrilonitrilo y 10 miligramos de hidruro de sodio (dispersión al 55 por ciento en aceite). La agitación se efectúa durante 20
20 horas a temperatura ambiente. Mediante la adición de ácido clorhídrico metanólico la mezcla de reacción se ajusta a un pH de 1 y luego se concentra el solvente por evaporación. Se obtiene la 3-metoxycarbonil-3 (2-cianoetil)-8-metoxi-2-tetralona cruda enseguida de la cromatografía (gel de sílice cloruro de
25 metileno c n metanol al 0.8 por ciento) y de la

recristalización a partir de acetona/éter de petróleo con un punto de fusión de 120-121 C

5 d) 3-(2-cianoetil) 8-metoxi-2-tetralona (compuesto de la fórmula V)

5 7 gramos (20 milimoles) de 3-metoxycarbonil-3-(2-cianoetil) 8-metoxi-2-tetralona se disuelven en 130 mililitros de triamida del ácido hexametilfosfórico a 75°C Se agregan 1 85 gramos (44 milimoles) de cloruro de litio y la agitación
10 se continúa durante 20 horas a 75°C Luego se vierte el producto de la reacción sobre 1 litro de agua y la mezcla se extrae con éter La fase orgánica se lava con agua y se seca Después de concentrar el solvente por evaporación el aceite resultante se pasa por cromatografía (gel de sílice cloruro de
15 metileno) Se obtiene 3-(2-cianoetil)-8-metoxi-2-tetralona con un punto de fusión de 68-69 C

e) Trans-9-metoxi N-metil-1.2.3.4.4a.5.10.10a-octa-hidro-benzo[gl]quinolina (compuesto de la fórmula III)

20 6 6 gramos (29 milimoles) de 3-(2-cianoetil)-8-metoxi 2-tetralona se disuelven en 150 mililitros de etanol-cloroformo (1 1) Se agregan 0 6 gramos de óxido de platino y la suspensión se hidrogena mientras se agita durante 30 segundos a una presión inicial de 2 8 kg/cm² La mezcla de la reducción se
25 filtra entonces se concentra y el residuo obtenido se extrae

en una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1N/cloruro de metileno Los diaestereoisómeros de cis- trans-9-metoxi-1 2 3 4 4a 5 10 10a-octahidro-benzo[g]quinolina se obtienen como un aceite crudo Se disuelven 1 78 gramos (8 2 milimoles) de esta mezcla de diaestereoisomérica en 1 96 mililitros de una solución acuosa de formaldehído al 37 por ciento y 1 31 mililitros de ácido fórmico y la mezcla se calienta a 70 C bajo argón y se agita Después de 1 5 horas la mezcla se extrae con agua/amoníaco concentrado agua/hielo y cloruro de metileno El aceite obtenido después de la concentración del solvente por evaporación se pasa por cromatografía (gel de sílice cloruro de metileno con metanol al 1 por ciento y amoníaco al 0 1 por ciento) Se obtiene trans-9-metoxi N-metil-1 2 3 4 4a 5 10 10a-octahidro-benzo[g]quinolina con un punto de fusión de 85-87 C

Como el producto de la cromatografía se obtiene adicionalmente cis-9 metoxi-N metil-1 2 3 4 4a 5 10 10a-octahidro-benzo[g]quinolina 1H-RMN (360 MHz CDCl₃) H C10a = 2 9 ppm (m)

f) (-)-(4aR,10aR)-9-metoxi-N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina

5 00 gramos (21 6 milimoles) de trans-9 metoxi-N-metil-1 2 3 4 4a 5 10 10a octahidro benzo[g]quinolina se disuelven en 150 mililitros de acet na A est se agrega una

solución de 8.73 gramos (21.6 milimoles) del ácido (-)-di-0,0'-
 p-toluoil-L-(+)-tartárico en 100 mililitros de acetona. La sal
 que se precipita se agita durante otra hora a temperatura
 ambiente y se filtra. Luego se recristaliza la sal a partir de
 5 metanol/acetona. Posteriormente la sal se recupera en una
 mezcla de agua helada/amoniaco concentrado/cloruro de metileno.
 La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con
 cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan y
 se concentran por evaporación. Se obtiene (-)-(4aR,10aR)-9-
 10 metoxi-N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro benzo[g]quinolina
 $[\alpha]_D^{20} = -166$ (c = 0.5 cloruro de metileno) punto de fusión
 70 °C. Como el di-0,0'-p-toluoil-L-(+)-tartrato punto de fusión
 169-170 °C.

15 g) (-)-(4aR,10aR)-6-bromo-9-metoxi-N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina (compuesto de la fórmula
 II)

2.31 gramos (10 milimoles) de (-)-(4aR,10aR)-9-metoxi
 N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina se di-
 20 suelven en una mezcla de 50 mililitros de cloruro de metileno y
 50 mililitros de tetracloruro de carbono y se enfrían a 0 °C. A
 esta temperatura se agregan 20 milimoles de bromo disuelto en
 tetracloruro de carbono. La preparación se lava durante 1 hora
 con una solución de sulfito ácido de sodio al 20 por ciento y
 25 una solución de hidróxido de sodio 2N. La fase orgánica se seca

19 20

y se concentra por evaporación. El residuo se somete a cromatografía por evaporación (gel de sílice 60, cloruro de metileno, metanol al 2 por ciento, amoníaco concentrado al 0.2 por ciento). Después de la recristalización a partir de cloruro de metileno/éter se obtienen (-)-(4aR,10aR)-6-bromo-metoxi-N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina con un punto de descomposición de 265-267 °C.

10 **EJEMPLO 2 (-)-(4aR,10aR)-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-6-metoxi-4-metil-9-trimetilsilil-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazina**

4.3 gramos (12 milimoles) de (-)-(4aR,10aR)-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-9-yodo-6-metoxi-4-metil-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazina se disuelven en tetrahidrofurano absoluto. La solución se enfría a -70 °C y se agregan 21.5 mililitros (36 milimoles) de N-butil litio (solución al 15 por ciento en hexano). Subsecuentemente se agregan 2.61 gramos (24 milimoles) de trimetilclorosilano. La mezcla se deja elevar hasta -10 °C y se agita. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se hace alcalina con una solución de hidróxido de sodio al 10 por ciento y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y se evapora. La recristalización a partir de éter/éter de petróleo produce el compuesto del título. P f = 146-147 °C. $[\alpha]_D^{20} = 98$ (c=0.5, cloruro de metileno).

25 El clorhidrato se obtiene a partir de la base utilizando ácido clorhídrico en éter. La recristalización se

efectúa a partir de metanol/acetato de etilo $P_f = 277-278^\circ C$
[$\alpha_D^{20} = 90^\circ$ ($c = 0.5$ metanol)]

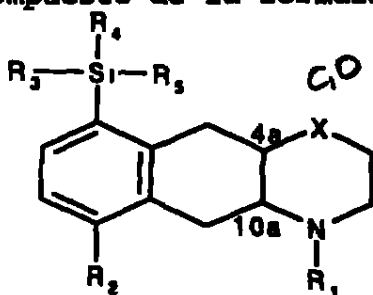
El material de partida se prepara como sigue

- 5 7.3 gramos (20.3 milimoles) de trans-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-9-yodo-6-metoxi-4-metil-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazina se disuelven en acetona. Se agrega una solución de 8.21 gramos (20.3 milimoles) de monohidrato del ácido (+)-di-*o*-*p*-toluen-D-(-)-tartárico en acetona. El solvente se evapora
- 10 parcialmente y se agregan acetato de etilo y éter. La sal que se precipita se agita a temperatura ambiente y se filtra. La recristalización se efectúa a partir de cloruro de metileno/acetona/acetato de etilo. Después de varias recristalizaciones se recupera la sal en una mezcla de agua
- 15 helada/amoniaco concentrado/cloruro de metileno. La fase orgánica se separa y se evapora. Se obtiene (-)-(4aR,10aR)-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-9-yodo-6-metoxi-4-metil-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazina como un aceite [$\alpha_D^{20} = 96.8$ ($c = 0.6$ metanol)]

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I

5



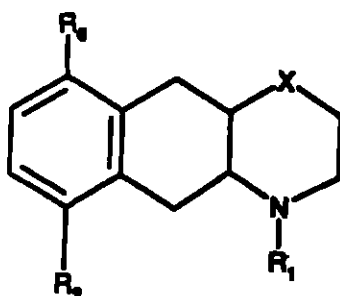
I

10 en donde X es CH₂ u O R₁ es hidrógeno alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) alquenilo (de 3 a 5 átomos de carbono) en donde el doble enlace no está adyacente al átomo de nitrógeno o bencilo R₂ es hidroxilo o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono) y R₃ R₄ y R₅ son independientemente alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en forma de base libre o de sal de adición
15 de ácido

2 Un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1 en donde X es CH₂ en forma de base libre de sal de adición de ácido

20 3 (-)-(4aR 10aR) 9-metoxi-N-metil 1 2 3 4 4a 5 - 10 10a octahidro-6-trimetilsilil-benzo[g]quinolina en forma de base libre o de sal de adición de ácido

4 Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicacion 1 o una sal del mismo el cual incluye el paso de sustituir el halógeno en
25 un compuesto de la fórmula II



II

5 en donde X es CH₂ u O R₁ y R₂ son como se definen en la reivindicación 1 y R₄ es cloro bromo o yodo por un grupo trialkylsilylo y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido

5 Un compuesto de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para utilizarse como un producto farmacéutico

6 Un compuesto de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para utilizarse en el tratamiento de depresión y desórdenes de hiperactividad con déficit de atención

7 Una composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico

8 El uso de un compuesto de cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable como un producto

farmacéutico para el tratamiento de depresión y desórdenes de hiperactividad con déficit de atención

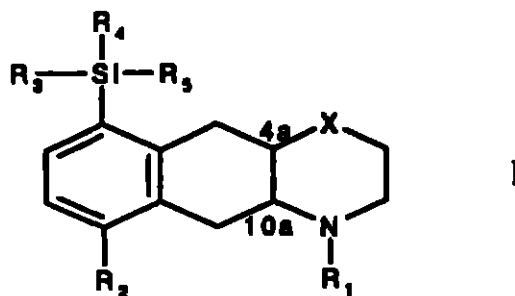
5 9 El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión y desórdenes de hiperactividad con déficit de atención

10 10 Un método para el tratamiento de depresión y desórdenes de hiperactividad con déficit de atención en un sujeto que necesite dicho tratamiento el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable

RESUMEN

La invención proporciona un compuesto de la fórmula I

5



10

en donde X y R₁ a R₅ son como se definen en la descripción y la preparación del mismo. Los compuestos de la fórmula I son útiles como productos farmacéuticos.

* * * * *

Nota:

Los folios

27 Tarjeta archivo temático

28 " " propositivos,

fueron retirados para archivo

Noviembre 24, 2000

Se retiró el folio 26 del

extracto para publicación 16-09-02

25 39

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

N C I A

Radicación : 00004393 00000000

Folios: 20

REQUISITOS MINIMOS PARA APT Fecha (MD) 2000-11-07 16:07 44

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia : 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ~~Nombre e identificación del Solicitante~~ — 1 []
- ~~Nombre e identificación del inventor~~ — 1 []
- ~~Título o nombre de la invención~~ — 1 []
- ~~Descripción~~ — 3 []
- ~~Reivindicaciones~~ — 22 []
- ~~Resumen~~ — 1 []
- ~~Comprobante de Pago~~ — 2 []
- Poder cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad señalándola expresamente []
- ~~Firma del solicitante o apoderado~~ []

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 []
- Poder cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@dic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia



26 / 28

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-84393

Fecha 9 de Noviembre del 2000

Se certifica que

Desde fecha 16 de Abril de 1997
del folio 90.643 **al folio** 90 650
del libro de Protocolo N° 311 **obra el**
poder N° 17398 **conferido por** NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado 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



27

31

Industria y Comercio**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-84393**

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 ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344 art 14-a)

SI ☒ NO ☐ 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 ☒ 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 ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad al momento de radicar la solicitud nacional

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4 D-3 Convenio de París Concepto 5 de enero de 1999 S.I.C.)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia se conceptúa que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá D.C. 9 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

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1970
00 084.393
A 61 K 31/5375 // 31/435
// 31/695

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó 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 o 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 /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 más reivindicaciones
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 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 TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D C
Noviembre 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007



29

53

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-84393

AUTO 4016

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE como apoderada de la Sociedad solicitante en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena requérese 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 complementé los antecedentes señalados en el examen de forma

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D C a los 28 de Junio, 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C
fecha

28 JUN 2000

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

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

 30/11/2000