

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 22539

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG** ✓
Dirección: **Schwarzwaldallee 215,** ✓
Teléfono: Fax: **3 227532**
E-mail
Domicilio **4058 Basilea, Suiza** ✓

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)** ✓
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número **39.779.452 T.P. 68228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **THOMAS J. TROXLER** ✓
Dirección: **Sennweg 27,**
Teléfono: Fax:
E-mail
Domicilio **4246 Wahlen, Suiza** ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otros ☐
Número

5

TÍTULO (54) DERIVADOS DE DECAHIDRO-ISOQUINOLINAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN, COMPOSICIÓN Y COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE LOS CONTIENEN. ✓

6 Clasificación Internacional (SI)

A61K 31/495

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Gran Bretaña

(32) Fecha

Marzo 23, 2000 ✓

(31) Número de Solicitud
0007108.4

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



18 meses



otros



9 Comprobante de pago No. 01 - 6.684 // 01 - 10.231

Fecha 6/02/01 // 19/02/01

2.

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG., sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en,
4058 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para
la invención titulada " **DERIVADOS DE
DECAHIDRO-ISOQUINOLINAS, PROCESO
PARA SU PREPARACIÓN, COMPOSICIÓN Y
COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE LOS
CONTIENEN**".

Clase: A 61.


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376



2438 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 01022537
Fecha (Gm) : 2001-02-21 15:25:03
Trámite : 0.32 PRELIMINAR D
Dependencia : 0300 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
REGISTRO 411 PRESEVIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 6 684
FECHA FEBRERO 6 DE 2001

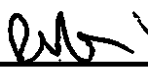
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA			79411	27/12/2000	608 000 00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA			79412	27/12/2000	608 000 00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA			79414	27/12/2000	608 000 00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA			79413	27/12/2000	608 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	336 640 00
		TOTAL :	336 640 00

SON TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

2438



4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicación: 2102239 0100202	Folios: 36
Fecha RAD: 2001-02-21 15:30:09	
Brasile: C02 PATENTES D 1 RESOLUCION 411 RESOLUCION	
Dependencia: 2020 DIVISION DE REGISTRO DE MARCAS	

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 10 231
FECHA : FEBRERO 19 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3032530	19/02/2001	4 646,080 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100 000 00
		TOTAL	\$ 100 000 00

SON CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE

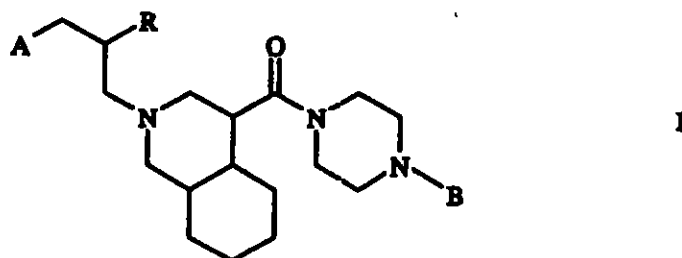
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

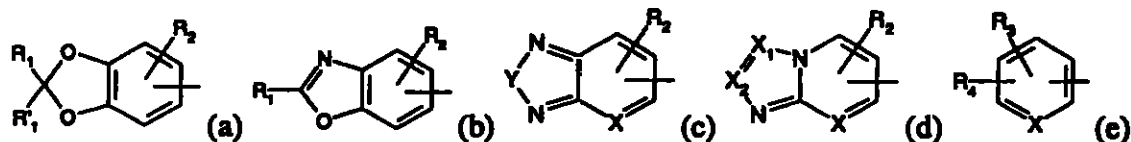
DECAHIDRO-ISOQUINOLINAS

La presente invención se refiere a novedosos derivados de decahidro-isoquinolinas, a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen

De una manera más particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



en donde R es hidrógeno, o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y A y B, independientemente, son grupos de las fórmulas (a), (b), (c), (d), o (e):



en donde:

X, X₁, y X₂, son independientemente -CR₁= ó -N=

Y es -O-, -S-, -CH=CH- ó -NH-

R₁ y R'₁ son independientemente hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ó alcoxilo (de 1 a 4 átomos de

carbono),

R₂ es hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxicarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno, y

5 R₃ y R₄ son independientemente, hidrógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxicarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcánilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

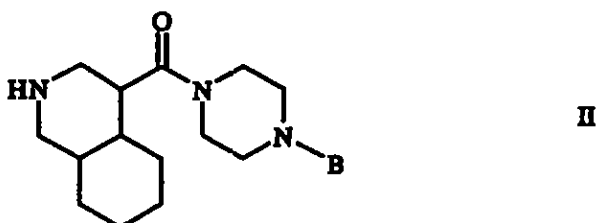
10

Tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden aparecer en una forma ópticamente activa, o en la forma de mezclas de isómeros ópticos, por
15 ejemplo, en la forma de mezclas racémicas. Son parte de la presente invención todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas.

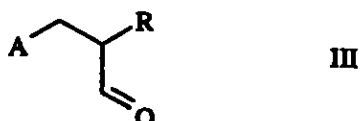
Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, de preferencia flúor o cloro. Los grupos alquilo y alcoxilo
20 definidos anteriormente de preferencia representan metilo y metoxilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula I y sus sales, en donde un compuesto de la fórmula II:

25



en donde **B** es como se define anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



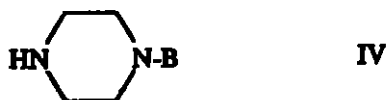
en donde **A** y **R** son como se definieron anteriormente, y los compuestos de la fórmula I así obtenidos se recuperan en
5 forma de base libre o de sal de adición de ácido.

La reacción se puede efectuar de acuerdo con los métodos de formación de amina conocidos.

El procesamiento de las mezclas de reacción de acuerdo con el proceso anterior, y la purificación de los
10 compuestos así obtenidos, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida y *viceversa*.

Los compuestos de la fórmula II se pueden producir a
15 partir de compuestos conocidos, utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante amidación de un compuesto de la fórmula IV:



en donde **B** es como se definió anteriormente, con ácido terbutoxicarbonil-octahidro-isoquinolin-4-carboxílico, que se puede preparar a partir de etiléster del ácido isoquinolin-4-carboxílico, por ejemplo, como se describe en el

5 Ejemplo 1, pasos b) a e).

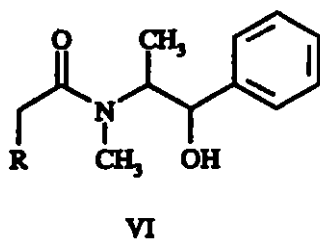
Los compuestos de la formula III se pueden producir de una manera convencional a partir de compuestos de la fórmula V:



en donde **A** y **R** son como se definieron anteriormente,

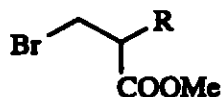
10 por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1, pasos h) e i).

Los compuestos de la fórmula V se pueden producir de una manera convencional, por ejemplo, a partir de los compuestos de las fórmulas VI y VII:



en donde **A** y **R** son como se describieron

anteriormente, como se describe en el Ejemplo 1, pasos f) y g), o a partir de los compuestos de las fórmulas VIII y IX:



A - Br

VIII

IX

en donde **A** y **R** son como se definen anteriormente. Un compuesto resultante de la fórmula V se puede convertir en otro compuesto de la fórmula V, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1, paso h).

Los compuestos de partida de las fórmulas IV, VI, y VII son conocidos o se pueden producir de una manera análoga a los compuestos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente como agentes de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se prueban *in vitro* utilizando cultivos celulares que expresen al receptor de somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotropina, SRIF), y en animales, y son por lo mismo útiles como productos farmacéuticos.

En particular los agentes de la invención muestran una alta afinidad con los receptores de somatostatina. De una manera más particular, son antagonistas selectivos en los receptores sst₃ de Somatostatina, previamente denominados como receptores SSTR-3 (ver Hoyer y colaboradores, TIPS, 1995, 16;

86-88), como se determina en los estudios de enlace del radioligando y de segundo mensajero [ver por ejemplo K. Kaupmann y colaboradores, FEBS LETTERS 1993, 331: 53-59, S. Siehler y colaboradores, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 5 1999, 360: 488-499] en donde exhiben afinidad selectiva para los receptores sst₃ con valores pK_d entre aproximadamente 7.5 y 9.0.

Los agentes de la invención son por consiguiente útiles en el tratamiento en ansiedad, depresión, fobia social, 10 desórdenes de pánico, desórdenes de tensión postraumática, ADHD (déficit de atención y desórdenes de hiperactividad), desórdenes bipolares, esquizofrenia, incluyendo síntomas negativos, enfermedades neurodegenerativas, tales como desórdenes de aprendizaje/memoria, demencia, deterioro de 15 memoria asociado con la edad, SDAT, para el tratamiento de tumores y para desórdenes vasculares y enfermedades inmunológicas, como se confirma en un rango de pruebas estándares como se indica más adelante:

En dosis de aproximadamente 0.3 a 3 20 miligramos/kilogramo oralmente, los agentes de la invención incrementan el comportamiento de exploración de ratones en la mitad abierta de la plataforma medio-encerrada, un modelo que es predecible para la actividad ansiolítica (Psychopharmacology, 1986, 89:31-37).

25 En el mismo modelo de plataforma medio-encerrada, los

agentes de la invención en las dosis anteriormente indicadas también incrementan la vigilancia en los ratones. Por consiguiente, los compuestos se indican para el tratamiento de depresión, esquizofrenia, y demencia, en particular demencia
5 senil del tipo Alzheimer (SDAT).

En la prueba de ratón intruso [Triangle, 1982, 21: 95-105; J. Clin. Psychiatry, 1994, 55:9 (suplemento B) 4-7], los agentes de la invención incrementan la investigación social y reducen la ambivalencia defensiva en el ratón intruso tratado
10 en dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo subcutáneamente, sugiriendo un perfil antimaniaco como la carbamazepina y el litio, un perfil neuroléptico como la clozapina, y un perfil ansiolítico como el diazepam.

15 En el paradigma de hipertermia inducida por tensión y perplejidad-plus elevada en ratones [Lecci y colaboradores, Psychopharmacology 101:255-261 (1990) y Rodgers R.J. Behav. Pharmacol. 8: 477-496 (1998), respectivamente] los agentes de la invención redujeron el incremento en la temperatura del
20 cuerpo e incrementaron el tiempo pasado sobre los brazos abiertos, respectivamente. Por consiguiente, se indican para el tratamiento de desórdenes de ansiedad y desórdenes de pánico.

Además, en esas dosis, los agentes de la invención
25 (dados agudamente) incrementan el comportamiento agresivo

(ataques, persecuciones, mordidas), en la prueba de Situación de Pares Acoplados en ratones [Dixon y colaboradores, J. Clin. Psychiatry 55:(9) [Suplemento B] 4-7 (1994)]. Debido a que, como se mencionó anteriormente, atenúan adicionalmente los comportamientos defensivos en la prueba de ratón intruso, los agentes de la invención exhiben un perfil etofarmacológico que es muy similar a aquél de la clozapina, y hasta algún grado a aquél de los agentes antimaniacos (Litio, carbamazepina, valproato). Por consiguiente, se indican para el tratamiento de desórdenes afectivos, incluyendo desórdenes bipolares, por ejemplo, psicosis maniaco-depresivas, estados psicóticos extremos, por ejemplo, manía, esquizofrenia, y cambios de humor excesivos cuando se desea estabilizar el comportamiento. En adición, se indican los compuestos en estados de ansiedad, ansiedad generalizada, así como tensión social y agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por aislamiento social, por ejemplo síntomas negativos [Dixon AK Brit. J. Med. Psychol. 71: 417-445, Dixon AK Fisch HU Neuroscience and Biobehavioural Reviews. 23 (1990) 345-358] y desórdenes de tensión post-traumática.

Más aún, cuando se dan en dosis de aproximadamente 0.03 a 3 miligramos/kilogramo oralmente a roedores, los agentes de la invención contrarrestan la amnesia inducida por electrochoque, incrementan el desempeño de la retención en un paradigma de elución pasiva (Mondadori y colaboradores,

Pharmacology Communications 1992, 2: 93-97), y mejoran el reconocimiento social (Mondadori y colaboradores, Behavioural Brain Research 1996, 77: 227-229). Por consiguiente, los compuestos se indican para el tratamiento de alteraciones
5 cognoscitivas y desórdenes de aprendizaje/memoria.

Los efectos positivos sobre la adquisición/retención de memoria, combinados con los componentes sociotrópicos exhibidos por los agentes de la invención, sugieren que éstos probarán ser útiles en el tratamiento de ADHD y diferentes
10 tipos de demencias, incluyendo enfermedad de Alzheimer.

Los agentes de la invención también son efectivos en el tratamiento de diferentes tipos de tumores, particularmente de tumores que llevan el receptor de sst₃, como se indica en pruebas de proliferación con varias líneas de células de cáncer
15 diferentes, y en experimentos de crecimiento de tumor en ratones sin pelo con tumores dependientes de hormonas [ver por ejemplo: G. Weckbecker y colaboradores, Cancer Research 1994, 54: 6334-6337]. Por consiguiente, los compuestos se indican en el tratamiento de, por ejemplo, cánceres del pecho, de la
20 próstata, del colon, del páncreas, del cerebro, y del pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas) y para la formación de imágenes in vivo de tumores que llevan el receptor de sst₃.

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada, por supuesto, variará
25 dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del

hospedero, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se trate. Sin embargo, en general, se indicá que se obtienen resultados satisfactorios en animales en una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a
5 aproximadamente 10 miligramos/kilogramo del peso del cuerpo del animal. En mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 miligramos, de preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 100
10 miligramos del compuesto, administrados convenientemente en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma de liberación sostenida.

Los agentes de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
15 Tales sales se pueden preparar de una manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona los agentes de la invención para utilizarse como productos farmacéuticos, más
20 específicamente para el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, esquizofrenia, depresión, ansiedad y desórdenes bipolares.

La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la
25 invención en asociación con cuando menos un diluyente o

vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden formular de una manera convencional. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 50 miligramos de un agente de acuerdo con la invención.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo parentalmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, o enteralmente, de preferencia oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas.

Las indicaciones preferidas son esquizofrenia (especialmente síntomas negativos y deterioro cognoscitivo), depresión, ansiedad, y desórdenes afectivos, incluyendo desórdenes bipolares, por ejemplo manía.

El compuesto preferido es el compuesto del Ejemplo 32. Con referencia a las pruebas anteriormente mencionadas, en el ratón intruso, este compuesto en dosis de 0.3, 1, y 3 miligramos/kilogramo oralmente, incrementa la atención y la exploración social, y reduce la ambivalencia defensiva y el vuelo detenido. En las pruebas de reconocimiento social se incrementa la memoria en dosis de 0.03 a 30 miligramos/kilogramo oralmente. También se reduce la hipotermia inducida por tensión en ratones en dosis de 0.3 a 10 miligramos/kilogramo oralmente.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención

también proporciona el uso de un agente de la invención como un producto farmacéutico, por ejemplo para el tratamiento de esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

Además, la presente invención proporciona el uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier condición mencionada anteriormente, por ejemplo esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes afectivos.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquier condición mencionada anteriormente, por ejemplo, esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares, en un sujeto que necesite este tratamiento, el cual comprende administrar al sujeto una 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: [4-(3,4-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-
[(4S,4aS,8aR)-2-(2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propil)-
decahidro-isoquinolin-4-il]-metanona

a) *Etiléster del ácido isoquinolin-4-carboxílico*

Se prepara a partir de 4-bromo-isoquinolina de acuerdo con R. A. Head y colaboradores, Tetrahedron Letters

1984, 25(51), 5939, mediante carbonilación catalizada con Pd(0).

b) Etiléster del ácido (+/-)-(4S,4aS,8aR)-decahidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 Se disuelve etiléster del ácido isoquinolin-4-carboxílico (85.7 gramos, 0.426 moles) en HOAc (1000 mililitros) y se hidrogena a 150 bar y a 60°C durante 2 horas en la presencia de Rh/C al 5 por ciento (86 gramos). La mezcla se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en
10 MTBE (500 mililitros) y se lava con KHCO₃ 2N (400 mililitros) y salmuera (100 mililitros). Las fases de agua combinadas se extraen exhaustivamente con DCM (3 x 150 mililitros), los extractos se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para producir la sal de acetato cruda del producto deseado. La recrystalización
15 a partir de DCM/Et₂O produce la sal de acetato pura. Esta sal se disuelve en agua (200 mililitros) y se enfría a 0°C. Se agrega lentamente NaOH 2N frío (150 mililitros), y la mezcla se extrae con DMC (1x250 mililitros, 2x150 mililitros, 1x100 mililitros). Los extractos se secan (Na₂SO₄) y se evaporan.
20 El residuo se cristaliza a partir de 300 mililitros de hexanos a -20°C para producir el producto puro como un polvo de cristal blanco, p.f. 44°C-52°C. TLC (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₄OH 85:15:1): rf 0.25. Se pueden cristalizar dos porciones adicionales a partir del licor madre con puntos de fusión un
25 poco más bajos (42°C-52°C y 38°C-51°C).

c) Etiléster del ácido (4S,4aS,8aR)-decahidro-
isoquinolin-4-carboxílico

El etiléster del ácido decahidro-isoquinolin-4-carboxílico racémico (13.67 gramos) se disuelve en EtOH (70 mililitros) y se agregan a una solución del ácido [-]-di-O,O'-p-toluoil-L-tartárico en EtOH absoluto (70 mililitros). La mezcla se deja para cristalización a temperatura ambiente durante 3 días, luego se filtra y el sólido se lava con EtOH frío y Et₂O y se seca en vacío. Se obtienen placas blancas de tartrato, p.f. 184°C-187°C. La recrystalización de EtOH (85 mililitros) produce sal pura, p.f. 184-188°C. Este tartrato se disuelve en agua (50 mililitros), NH₄OH al 25 por ciento (1.5 mililitros) y K₂CO₃ 2N (25 mililitros), y se agita vigorosamente con DCM (50 mililitros) durante 15 minutos. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con DCM (2x25 mililitros) y las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se evaporan. La base libre se obtiene como un aceite incoloro, se disuelve en hexano cálido (30 mililitros), se filtra y se enfría lentamente a -20°C. Se deja reposar durante la noche a -20°C, se filtra, se lava con hexano frío y se seca dando un sólido blanco, p.f. 59.5°C-61.5°C. Se obtiene un segundo cultivo a partir del licor madre. ee > 99 por ciento (electroforesis capilar con fase quiral estacionaria). $[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ\text{C}$ (c=1, EtOH). Se prueba que la configuración absoluta sea (4S,4aS,8aR) por medio de experimentos de NMR NOE sobre una

amida de ácido mosher y cristalografía de rayos X sobre el mismo derivado.

d) ácido (4S,4aS,8aR)-terbutoxicarbonil-decahidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 Una solución de etiléster del ácido (4S,4aS,8aR)-decahidro-isoquinolin-4-carboxílico (21.13 gramos, 0.1 moles) en EtOH absoluto (200 mililitros), se enfría a 0°C. Se agrega por goteo una solución de Boc₂O (24 gramos, 0.11 moles) en EtOH (50 mililitros) durante 20 minutos y la solución se agita a
10 temperatura ambiente durante 2 horas. Aproximadamente se destilan 65 mililitros de EtOH bajo presión reducida. Se agrega LiOH 1N (140 mililitros, 0.14 moles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se destila la mayor parte del solvente bajo presión reducida, se agrega
15 salmuera (250 mililitros), la solución se extrae con MTBE (100 mililitros) y el extracto orgánico se vuelve a extraer con salmuera (2x10 mililitros). Las fases de salmuera combinadas se acidifican con HOAc 2N (75 mililitros) y entonces se extraen con DCM (1x250 mililitros, 1x100 mililitros, 1x50 mililitros).
20 El secado de los extractos combinados (Na₂SO₄), la evaporación del solvente y la recristalización a partir de hexanos (250 mililitros) a -20°C dan el ácido deseado agujas cortas blancas, p.f. 112-118°C. TLC (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH, 85:15:1): rf 0.32.

25 e) (4S,4aS,8aR)-decahidro-isoquinolin-4-il)-[4-

(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Una solución del ácido (4S,4aS,8aR)-terbutoxicarbonil-octahidro-isoquinolin-4-carboxílico (10.78 gramos, 38 moles) en DCM (200 mililitros) se enfría a -75°C.

5 Se agrega hexacloracetona (5.44 gramos, 19.93 milimoles), seguida por una solución de 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (7.97 gramos, 20 milimoles) en DCM (100 mililitros), por goteo durante 45 minutos. La mezcla se agita durante 1 hora a -75°C y luego se trata con una solución de 4-(3,4-difluoro-fenil)-

10 piperazina (7.92 gramos, 39.95 milimoles) y Et₃N (4.04 gramos, 40 milimoles) en DCM (60 mililitros), por goteo durante 30 minutos. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se evapora a sequedad. El residuo se suspende en MTBE (300 mililitros), se enfría a 0°C durante 30 minutos y

15 se filtra. La evaporación del filtrado da el producto de acoplamiento crudo como un aceite castaño. Se disuelve en DCM (130 mililitros), se enfría a 0°C, y se trata lentamente con ácido trifluoroacético (44 mililitros). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agrega DCM (130

20 mililitros) y se agrega por goteo NaHCO₃ 1M (570 mililitros) a 0°C. Las fases se separan, la fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora hasta un volumen de aproximadamente 50 mililitros. Se agrega Et₂O (100 mililitros), y la mezcla se deja para cristalización durante la noche a 5°C. La filtración y el secado al

25 vacío da el producto deseado como agujas cortas ligeramente castañas,

p.f. 190-199°C. TLC (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH 85:15:1): rf 0.18.

f) (S)-3-benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil]-2,N-dimetil-propionamida

5 Se seca cuidadosamente LiCl exento de agua (59.4 gramos, 1.4 moles) al vacío a 600°C durante 10 minutos, y luego el vaso purgado con Ar. Se agrega tetrahidrofurano (460 mililitros) y se enfría a 0°C. Se agrega una solución de LDA (2M en tetrahidrofurano/heptano/Et₂O, 200 mililitros, 0.4
10 moles) y se enfría a -75°C. Se agrega por goteo una solución de N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil]-N-metil-propionamida (44.4 gramos, 0.2 moles) en 460 mililitros de tetrahidrofurano durante 170 minutos mientras que se mantiene la temperatura interna de -62°C a -69°C. Después de agitar durante 1 hora a
15 -75°C, el baño de enfriamiento se remueve durante 30 minutos, durante cuyo tiempo, la temperatura se eleva a -30°C. La mezcla se vuelve a enfriar a -75°C y luego se trata con una solución de 5-bromometil-benzo[1,2,5]thiadiazol (34.8 gramos, 0.152 moles) en 260 mililitros de tetrahidrofurano durante 85
20 minutos de -70°C a -78°C. Luego la mezcla se agita durante 40 horas a -78°C. Se agrega una solución de NH₄Cl al 15 por ciento (1000 mililitros) y la mezcla se agita bien. La extracción con EtOAc (2x500 mililitros), el secado (Na₂SO₄) y la evaporación dan el producto crudo. La purificación con MPLC
25 (2 kilogramos de gel de sílice, EtOAc/hexanos 2/1) dan el

producto puro como un aceite naranja. Proporción diastereomérica 92:8 (NMR, 120°C). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 2:1): r_f 0.38.

g) (S)-3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-metil-propan-1-
5 ol

Una solución de LDA 2M en tetrahidrofurano/heptano/
Et₂O (147 mililitros, 0.294 moles) se diluye con 415 mililitros
de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. De 5°C a 10°C, se
agrega en porciones BH₃ · NH₃ (10.05 gramos, 0.293 moles). La
10 solución se agita a 0°C durante 15 minutos, a temperatura
ambiente durante 15 minutos y luego se vuelve a enfriar a 0°C.
Luego, se agrega por goteo una solución de (S)-3-
benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-
fenil-etil]-2,N-dimetil-propionamida (27.2 gramos, 0.0736
15 moles) en tetrahidrofurano (120 mililitros) durante 30 minutos.
La solución roja oscura se agita a 0°C durante 3 horas. Se
agrega HCl 2N (700 mililitros) a 0°C y la mezcla se agita a
esta temperatura durante 30 minutos. La extracción con EtOAc
(400 mililitros y 200 mililitros), el lavado de las fases
20 orgánicas con salmuera, el secado con Na₂SO₄ y la evaporación
dan el producto crudo como un aceite amarillo-castaño. La
purificación con MPLC (gel de sílice, 1 kilogramo, EtOAc/hexano
2:1) produce (S)-3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-metil-propan-1-
ol puro como un aceite amarillo. ee = 93.3 por ciento (HPLC en
25 fase quiral estacionaria). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos

2:1): rf 0.6.

h) (S)-2-metil-3-quinoxalin-6-il-propan-1-ol

Una solución de (S)-3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-metil-propan-1-ol (5 gramos, 24 milimoles) en EtOH (60 mililitros) se enfría a 0°C y luego se trata con HCl medio-concentrado (40 mililitros, aproximadamente 200 milimoles). Se agrega polvo de Zn (8.5 gramos, 130 milimoles) en porciones de 1 gramo a 0°C, una porción cada 5 minutos. Después de la última adición, la mezcla se agita de 10°C a 15°C durante 45 minutos. Bajo enfriamiento con hielo, se agrega por goteo el NH₄OH medio-concentrado (40 mililitros, aproximadamente 290 milimoles). La mezcla se filtra sobre Hyflo, el filtrado se concentra bajo presión reducida, y la fase acuosa restante se extrae dos veces con EtOAc (150 mililitros, 50 mililitros). El secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación dan el intermediario de diamino como un aceite castaño transparente, el cual tiende a oscurecerse después de exponerse a luz y aire. Este intermediario se disuelve en EtOH absoluto (60 mililitros) y se enfría a 0°C. Se agrega 1,4-dioxano-2,3-diol (3.75 gramos, 31.2 milimoles) de una vez y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evapora a sequedad, el residuo se distribuye entre salmuera (50 mililitros) y DCM (50 mililitros), la fase orgánica se lava con salmuera (25 mililitros), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora para dar (S)-2-metil-3-quinoxalin-6-il-propan-1-ol como un aceite castaño

transparente y viscoso de suficiente pureza para el siguiente paso. ee = 91 por ciento (HPLC en fase quiral estacionaria). TLC (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH 85:15:1): rf 0.68.

i) (S)-2-metil-3-quinoxalin-6-il-propionaldehído

5 Una solución de (S)-2-metil-3-quinoxalin-6-il-propan-1-ol crudo (3.68 gramos, 18.19 milimoles) en tolueno (37 mililitros) se trata con TEMPO (28.4 miligramos, 0.152 milimoles) y KBr (216.5 miligramos, 1.82 milimoles) en 0.9 mililitros de agua. Se agregan por goteo 37 mililitros de un
10 hipoclorito de sodio 0.5 M solución de un pH de 8-9 (preparado mediante la mezcla de 34 mililitros de una solución de hipoclorito de sodio 0.75 M con 16 mililitros de agua y 0.85 gramos de NaHCO₃), durante 20 minutos de 5°C a 8°C. Después de 5 minutos agitando a 0°C, la mezcla de dos fases se filtra
15 sobre Hyflo, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de 116 miligramos de KI en 15 mililitros de HCl 1N, luego 15 mililitros de una solución de Na₂S₂O₃ al 5 por ciento y finalmente 15 mililitros de salmuera. El secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación dan el aldehído crudo. La purificación
20 con MPLC (gel de sílice, EtOAc/hexano 2:1) produce el (S)-2-metil-3-quinoxalin-6-il-propionaldehído puro como un aceite transparente ligeramente amarillo. TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 2:1): rf 0.37.

j) [4-(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-

25 [(4S,4aS,8aR)-2-(2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propil)-

decahidro-isoquinolin-4-il]metanona

- A una solución de (S)-2-metil-3-quinoxalin-6-il-propionaldehído (2.7 gramos, 13.48 milimoles) en dicloroetano (100 mililitros) se agrega (4S,4aS,8aR)-decahidro-isoquinolin-4-il)-[4-(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (5.36 gramos, 11.22 milimoles) y se agita durante 5 minutos. Se agrega NaBH(OAc)₃ (3.56 gramos, 16.8 milimoles), y la mezcla se agita durante 1 horas. Se agrega una solución 1 M de NaHCO₃ (100 mililitros) y se agita intensamente durante 15 minutos.
- 10 Las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora para dar 7.2 gramos del producto crudo. La purificación con MPLC (gel de sílice, EtOAc, luego EtOAc/MeOH 5:1) produce la [4-(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[(4S,4aS,8aR)-2-(2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propil)-decahidro-isoquinolin-4-il]metanona pura. Esta base se
- 15 disuelve en 60 mililitros de MeOH cálido y se trata con ácido maleico (1.3 gramos, 11.22 milimoles) en 20 mililitros de MeOH. La solución se diluye con Et₂O (450 mililitros), y la solución ligeramente nebulosa se filtra a través de Hyflo. La
- 20 cristalización primero a temperatura ambiente y luego a 5°C da la sal del ácido maleico, p.f. 120°C-123°C. La recrystalización a partir de 50 mililitros de MeOH y 100 mililitros de Et₂O produce la sal del ácido maleico pura, p.f. 129°C-131°C.
- 25 Los siguiente compuestos se preparan de manera

análoga al Ejemplo 1:

Ej.	A	R	B	Núcleo	P. f.
2	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(R, S) -Me	4-nitro-fenilo	(+/-)	70-75°
3	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(R, S) -Me	1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-ilo	(+/-)	78-83°
4	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(R, S) -Me	Imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo	(+/-)	70-75°
5	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	4-nitro-fenilo	(+/-)	74-78°
6	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	3,4-difluoro-fenilo	(-)	42-45°
7	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(S) -Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	115-120°*
8	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(S) -Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(-)	133-135°*
9	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(S) -i-Pr	3,4-difluoro-fenilo	(-)	46-50°
10	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(S) -i-Pr	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-	(-)	40-45°

			ilo		
11	4-Metoxicarbonil- benzo[1,3]dioxol- 6-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(+/-)	60-65°
12	2,2-difluoro- benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(+/-)	43-46°
13	4-fluoro-fenilo	(R,S)-Me	4-nitro- fenilo	(+/-)	95- 100°**
14	4-fluoro-2-metil- fenilo	(R,S)-Me	4-nitro- fenilo	(+/-)	70-75°
15	Benzo[1,2,5]oxadia -zol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(+/-)	56-61°
16	Benzo[1,2,5]oxadia -zol-5-ilo	H	3,4-difluoro- fenilo	(-)	45-48°
17	Benzo[1,2,5]oxadia -zol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(+/-)	60-64°
18	Benzo[1,2,5]oxadia -zol-5-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	151- 155°*
19	Benzo[1,2,5]oxadia -zol-5-ilo	(S)-Me	Benzo[1,2,5] oxadiazol-5- ilo	(-)	88-92°
20	Quinoxalil-6-ilo	(S)-Me	Benzo[1,2,5] oxadiazol-5- ilo	(-)	75-80°

21	3,5-diacetil-fenilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(+/-)	61-66°
22	3,5-diacetil-fenilo	H	3,4-difluoro-fenilo	(-)	67-70°
23	3,5-diacetil-fenilo	H	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(-)	80-83°
24	3,5-diacetil-carbonil-fenilo	(R,S)-Me	4-nitro-fenilo	(+/-)	185-190°
25	3,5-diacetil-carbonil-fenilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(+/-)	129-135°
26	3,5-diacetil-carbonil-fenilo	(R,S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(+/-)	230-234°**
27	3,5-diacetil-carbonil-fenilo	H	4-nitro-fenilo	(-)	85-90°
28	3,5-diacetil-carbonil-fenilo	(R,S)-Me	4-nitro-fenilo	(+)	82-87°
29	3,5-diacetil-carbonil-fenilo	(R,S)-Me	4-nitro-fenilo	(-)	84-89°
30	Benzo[1,3]dioxol-5-olo	(S)-Me	[1,2,5]oxadia-zol[3,4-b.]piridin-5-ilo	(-)	78-83°
31	Quinoxalin-6-ilo	(S)-Me	[1,2,5]oxadia	(-)	80-85°

			-zol[3,4- .b.]piridin- 5-ilo		
32	6-metoxi-piridin- 3-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	40-45° 113- 115°*
33	Benzooxalo-5-ilo	(R)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	55-60°
34	Benzooxalo-5-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	57-63°
35	Benzooxalo-5-ilo	(R)-Me	Benzo[1,2,5] oxadiazol-5- ilo	(-)	65-70°
36	Benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	(S)-Me	4-ciano- fenilo	(-)	119- 135°
37	Benzo[1,2,5]tiadia -zol-5-ilo	(S)-Me	4-ciano- fenilo	(-)	116- 127°
38	Quinoxalin-6-ilo	(S)-Me	4-ciano- fenilo	(-)	110- 130°
39	Benzo[1,2,5]tiadia -zol-5-ilo	(S)-Me	(5-ciano- piridin-2- ilo)	(-)	154- 166°
40	[1,2,4]tiazolo[1,5 -a.]piridin-6-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	62-64°
41	Imidazol[1,2-a.]	(R,S)-Me	3,4-difluoro-	(-)	70-75°

	piridin-6-ilo		fenilo		
42	5-metoxi-piridin-3-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	36-39°
43	6-fluoro-piridin-3-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	39-42°
44	2-metil-benzooxazol-5-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	58-62°
45	[1,2,4]tiazolo[1,5-.a.]piridin-6-ilo	(R)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	63-66°
46	6-metoxi-piridin-3-ilo	(R)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	45-48°
47	2-metil-benzooxazol-5-ilo	H	3,4-difluoro-fenilo	(-)	40-43°
48	Imidazol[1,2-.a.]piridin-6-ilo	(S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(-)	79-81°
49	6-metoxi-piridin-3-ilo	(S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(-)	60-65°
50	6-metoxi-piridin-3-ilo	(S)-Me	4-ciano-fenilo	(-)	75-80°
51	2-metil-benzooxazol-5-ilo	(S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(-)	79-84°
52	2-metil-	(S)-Me	4-ciano-	(-)	77-82°

	benzooxazol-5-ilo		fenilo		
53	6-etoksi-piridin-3-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	44-47°
54	6-etoksi-piridin-3-ilo	(S)-Me	4-ciano-fenilo	(-)	60-65°
55	6-etoksi-piridin-3-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	57-63°
56	6-etilamino-piridin-3-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	55-60°
57	2-metil-[1,2,4]tiazolo[1,5-.a.]piridin-6-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	136-139°*
58	2-metil-imidazol[1,2-.a.]piridin-6-ilo	(S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	46-48°
59	2-metil-benzotiazol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	64-68°
60	6-metoksi-piridin-3-ilo	(R)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	116-120°*
61	6-metilamino-piridin-3-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	65-70°
62	2-etil-benzooxazol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	53-58°
63	2-isopropil-benzooxazol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	60-63°

64	2-metoxi- benzooxazol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	74-80°
65	2-metil- benzooxazol-6-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	58-62°
66	2,2-dimetil- benzo[1,3]dioxol- 5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	60-64°
67	2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin- 6-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro- fenilo	(-)	50-55°

Me = metilo; 1-Pr = isopropilo

"Núcleo" indica la configuración en la decahidro-isoquinolina:
(+/-) es (4SR,4aSR,8aRS); (+) es (4R,4aR,8aS) y (-) es (4S,4aS,8aR)

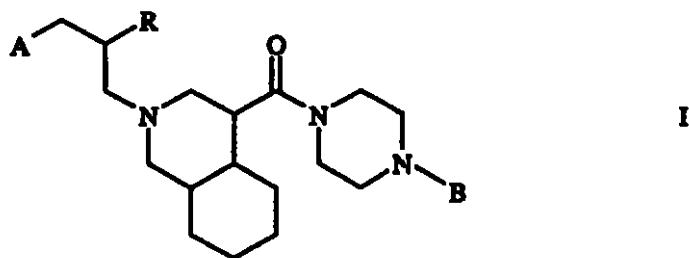
5 "P.f." es el punto de fusión de la base libre, a menos que se indique de otra manera

* : fumarato

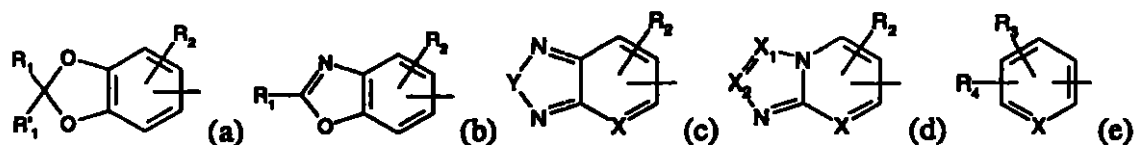
** : diclorhidrato

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I:



en donde R es hidrógeno, o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y A y B, independientemente, son grupos de las fórmulas (a), (b), (c), (d), o (e):



en donde:

X, X₁, y X₂ son independientemente, -CR₁= ó -N=

Y es -O-, -S-, -CH=CH- ó -NH-

10 R₁ y R'₁ son independientemente hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ó alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

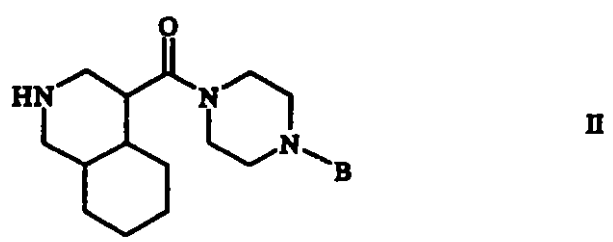
R₂ es hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),
15 alcoxycarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno, y

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

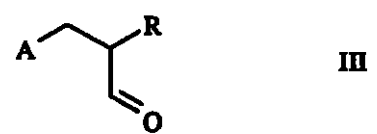
alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxicarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcanoílo (de 1 a 4 átomos de carbono), en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

2. [4-(3,4-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-
 5 {((4S,4aS,8aR)-2-[(S)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-propil]-decahidro-isoquinolin-4-il)-metanona en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una
 10 sal del mismo, el cual incluye el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde B es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III:



en donde A y R son como se definen en la
 15 reivindicación 1, y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente

aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el tratamiento de esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

7. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para el tratamiento de esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

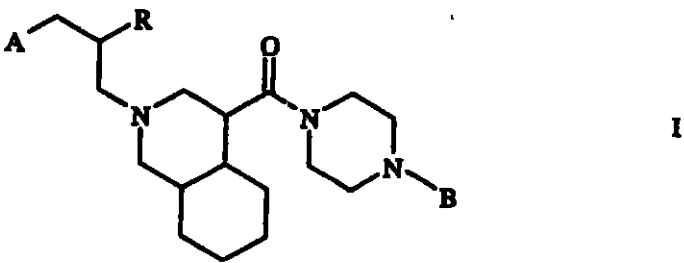
8. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

9. Un método para el tratamiento de esquizofrenia, depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5

RESUMEN

La invención proporcicna compuestos de la fórmula I:



en donde A, B, y R son como se definen en la descripción, y la preparación de los mismos. Los compuestos de
10 la fórmula I son útiles como productos farmacéuticos.

* * * * *

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐



Firma/Responsable

Fe 4-78

Folios 38-39 para
202050 publicación
Dic 11 2002

11/12/02



1038

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-22539.

Fecha: 25 de abril del 2001.

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, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D C, Colombia



439

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

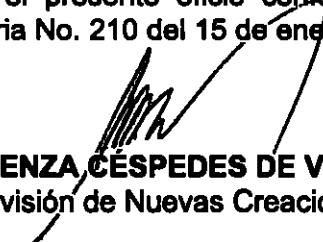
REFERENCIA:	Radicación No.	01-22539
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1347
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

03 MAYO 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicativo. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia