

40

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No 94-76 Of 305 - P O Box 94948 Bogotá Colombia S A

Tels (571) 6162051 - 61

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fax (57) Radicación : 01022539 00000001

Folios: 50

Fecha (AMD): 2001-05-04 16:00:33

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2438/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 01.022.539
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta a su oficio No. 1347 notificado por fijación en lista el día 3 de mayo de 2001, me permito manifestar lo siguiente:

1. Anexo al presente memorial el documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de mi mandante.

De conformidad con las normas legales vigentes, artículo 1 de la Resolución 210 de 2001, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio y artículo 2 de la Convención de la Haya, los documentos en inglés que se pretendan aportar como parte de los trámites de propiedad industrial ante la Superintendencia de Industria y Comercio no requieren traducción. Por otro lado, la legalización consular y/o diplomática de los documentos expedidos en el extranjero no es necesaria. Por lo tanto, el documento de cesión anexo a este memorial es válidamente presentado en idioma inglés, cuya versión en español se encuentra a continuación del texto en inglés, y con la correspondiente Apostilla.

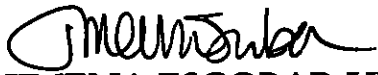
2. Copia certificada de la solicitud de Patente Número 0007108.4 presentada en Gran Bretaña el día 23 de marzo de 2000, con la debida traducción.

A este mismo respecto, debe tenerse en cuenta que en la segunda página de la copia en mención la Oficina de Patentes correspondiente certificó la fecha de presentación de esa solicitud, cumpliéndose de esta forma todos y cada uno de los requisitos establecidos en el inciso segundo del artículo 10 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

43
41

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente solicito se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

535
42
2438

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

DECAHYDRO - ISOQUINOLINES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.



Thomas J. TROXLER
domiciled at
Sennweg 27
4246 Wahlen
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Thomas J. Troxler**, citizen of Knutwil, Switzerland, residing in Wahlen, Switzerland; the authenticity of the signature was established by comparison.

BASEL, this 6. (sixth) of February, 2001 (twothousandanone).



M. Staehelin Notar

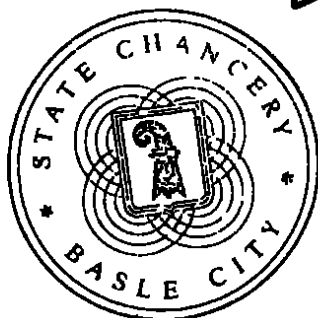
Dr. M. Staehelin
Notar

Leg. Prot.: 217/2001

Legalization

We hereby certify that the signature of Mr. *Dr. iur. M. Staehelin* notary public in Basle (Switzerland), who is personally known to us, is genuine.

Basle, - 6. Feb. 2001
No. *1969*



State Chancery of the
Canton of Basle-City

Fischer
Heidi Flecher

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza,

El presente documento público

2. ha sido firmado por *Heidi Flecher*

3. actuando en calidad de *funcionario*

4. se halla sellado/timbrado con

Cancillería del Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

Certificado

6. en Berna el *8. Feb. 2001*

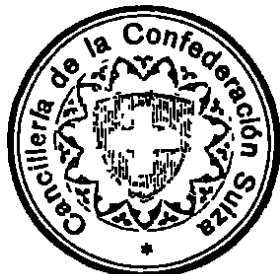
7. por *Stefanie Hadorn*
funcionario/a de la Cancillería de la Confederación Suiza

8. con el número *867*

9. Sello/timbre

10. Firma

Stefanie Hadorn



Tasa fr. 20.-

Forma de Patentes 1/77

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

Newport

Gales del Sur

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la

46
44

Forma de Patentes 1/77

inclusión como, la última parte del nombre con las palabras "sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 5 de febrero de 2001.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

Forma de Patentes 1/77

1/77

24MAR00 E524167-1 D00524

P01/7700 0.00 - 0007108.4

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

23 DE MARZO DE 2000

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

1. Su referencia: 4-31356P1
2. Número de Solicitud de Patente:

Forma de Patentes 1/77

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

0007108.4

23 MARZO 2000

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante (*subraye todos los apellidos*):

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes (*si lo conoce*):

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

4. Título de la invención:

COMPUESTOS ORGANICOS

5. Nombre de su agente (*si tiene alguno*):

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (*incluyendo el código postal*):

Forma de Patentes 1/77

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD
ISLEWORTH
MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

- a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó
- b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó
- c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	14
Reivindicaciones	2
Resumen	--
Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad: --

Traducción de documentos de prioridad: --

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente (Forma de Patentes 7/77): --

Forma de Patentes 1/77

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes 9/77): Una

Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77): --

Cualesquiera otros documentos (por favor especifique):

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.
(Firmado)

Fecha: 23.03.00

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

020 8560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino

Forma de Patentes 1/77

Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

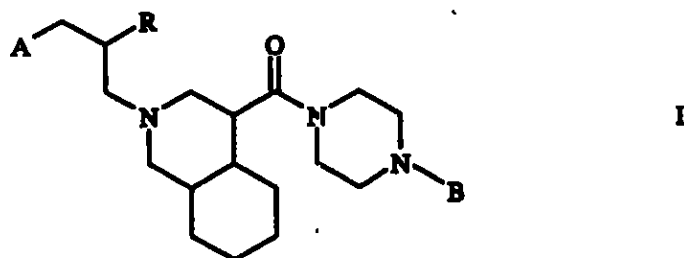
- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

3751

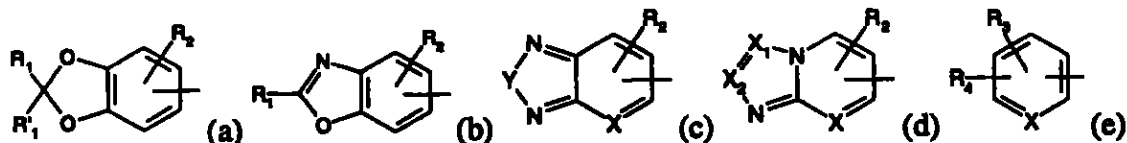
Compuestos Orgánicos

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 -CH= ó -N=

Y es -O-, -S-, -CH=CH- ó -NH-

R₁ es hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

Caso 4-31356 P1

alcoxicarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno, y

R_2 y R_3 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 alcanóilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

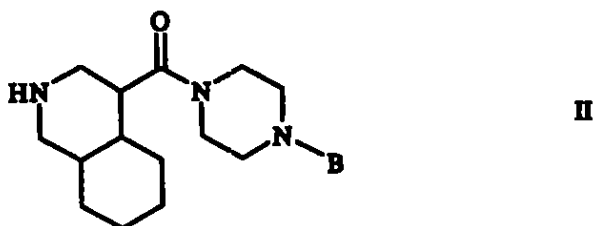
Tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden aparecer en una forma ópticamente activa, o en la forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en la forma de mezclas racémicas. Son parte de la presente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

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, de preferencia flúor o cloro.

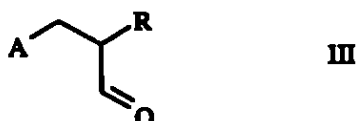
Los grupos alquilo y alcoxilo definidos anteriormente de preferencia representan metilo y metoxilo.

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:

53



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 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 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.

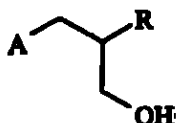
Los compuestos de la fórmula II se pueden producir a partir de compuestos conocidos, utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante amidación de un compuesto de la fórmula IV:

46
54

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 Ejemplo 1, pasos b) a e).

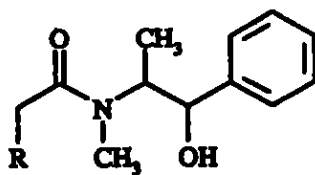
Los compuestos de la fórmula III se pueden producir de una manera convencional a partir de compuestos de la fórmula V:



V

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



VI



VII

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

2*
55

Caso 4-31356 P1

anteriormente, como se describe en el Ejemplo 1, pasos f) y g).
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 factor inhibidor de la liberación de somatotropina, 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.] en donde exhiben afinidad selectiva para los receptores sst₃ con valores pIC₅₀ entre aproximadamente 7.5 y 9.0.

56

Los agentes de la invención son por consiguiente útiles en el tratamiento en ansiedad, depresión, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas, tales como demencia, 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 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).

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 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 en dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo subcutáneamente, sugiriendo un perfil antimaniaco como la carbamazepina y el litio, un perfil

Caso 4-31356 P1

neuroleptico como la clozapina, y un perfil ansiolítico como el diazepam.

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 cuerpo e incrementaron el tiempo pasado sobre los brazos abiertos, respectivamente, comparable cualitativamente a benzodiacepinas. Por consiguiente, se indican para el tratamiento de desórdenes de ansiedad y desórdenes de pánico.

Además, en esas dosis, los agentes de la invención (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

Caso 4-31356 P1

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 cralmente 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 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 (deficiencia de atención y desórdenes de hiperactividad) y diferentes tipos de demencias, incluyendo enfermedad de Alzheimer.

Los agentes de la invención también son efectivos en

Caso 4-31356 P1

el tratamiento de diferentes tipos de tumores, particularmente de tumores que llevan el receptor de sst_3 , como se indica en pruebas de proliferación con varias líneas de células de cáncer 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 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 sst_3 .

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada, por supuesto, variará 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 indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales en una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a 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 miligramos del compuesto, administrados convenientemente en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma de liberación

Caso 4-31356 P1

sostenida.

Los agentes de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. 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 específicamente para el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, depresión, ansiedad y desórdenes bipolares.

La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la 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 depresión, ansiedad,

Caso 4-31356 P1

y desórdenes afectivos, incluyendo desórdenes bipolares, por ejemplo manía.

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 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 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, 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]-[2-(2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propil)-4(R)-4a(S)-8a(R)-decahidro-isoquinolin-4-il]-metanona

62

Caso 4-31356 P1

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 [4(R,S)-4a(S,R)-8a(R,S)]-decahidro-isoquinolin-4-carboxílico*

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 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 recristalización 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. El residuo se cristaliza a partir de 300 mililitros de hexanos a -20°C para producir el producto puro como un polvo de cristal

63

Caso 4-31356 P1

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 poco más bajos (42°C-52°C y 38°C-51°C).

c) Etiléster del ácido [4(R)-4a(S)-8a(R)]-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 recristalización 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

66-64

Caso 4-31356 P1

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 4(R)-4a(S)-8a(R) por medio de experimentos de NMR NOE sobre una amida de ácido mosher y cristalografía de rayos X sobre el mismo derivado.

d) ácido [(4(R)-4a(S)-8a(R))-terbutoxicarbonil-decahidro-isoquinolin-4-carboxílico

Una solución de etiléster del ácido [(4(R)-4a(S)-8a(R))-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 Boc_2O (24 gramos, 0.11 moles) en EtOH (50 mililitros) durante 20 minutos y la solución se agita a 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 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).

Caso 4-31356 P1

El secado de los extractos combinados (Na_2SO_4), 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. $112-118^\circ\text{C}$. TLC (gel de sílice, $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 85:15:1): rf 0.32.

e) $[(4(R)-4a(S)-8a(R)]$ -decahidro-isoquinolin-4-il)-
[4-(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Una solución del ácido $[(4(R)-4a(S)-8a(R)]$ -terbutoxicarbonil-octahidro-isoquinolin-4-carboxílico (10.78 gramos, 38 moles) en DCM (200 mililitros) se enfría a -75°C . 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)-piperazina (7.92 gramos, 39.95 milimoles) y Et_3N (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 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

Caso 4-31356 P1

durante 1 hora a temperatura ambiente, se agrega DCM (130 mililitros) y se agrega por goteo NaHCO_3 1M (570 mililitros) a 0°C . Las fases se separan, la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se evapora hasta un volumen de aproximadamente 50 mililitros. Se agrega Et_2O (100 mililitros), y la mezcla se deja para cristalización durante la noche a 5°C . La filtración y el secado al vacío da el producto deseado como agujas cortas ligeramente castañas, p.f. $190-199^\circ\text{C}$. TLC (gel de sílice, $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85:15:1): r_f 0.18.

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

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/ Et_2O , 200 mililitros, 0.4 moles) y se enfría a -75°C . Se agrega por goteo una solución de N-[2(R)-2-hidroxi-1(S)-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 -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

67

Caso 4-31356 P1

solución de 5-bromometil-benzo[1,2,5]thiadiazol (34.8 gramos, 0.152 moles) en 260 mililitros de tetrahidrofurano durante 85 minutos de -70°C a -78°C . Luego la mezcla se agita durante 40 horas a -78°C . Se agrega una solución de NH_4Cl al 15 por ciento (1000 mililitros) y la mezcla se agita bien. La extracción con EtOAc (2x500 mililitros), el secado (Na_2SO_4) y la evaporación dan el producto crudo. La purificación con MPLC (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): rf 0.38.

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

Una solución de LDA 2M en tetrahidrofurano/heptano/ Et_2O (147 mililitros, 0.294 moles) se diluye con 415 mililitros de tetrahidrofurano y se enfria a 0°C . De 5°C a 10°C , se agrega en porciones $\text{BH}_3 \cdot \text{NH}_3$ (10.05 gramos, 0.293 moles). La 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-[2(R)-2-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil]-2(S),N-dimetil-propionamida (27.2 gramos, 0.0736 moles) en tetrahidrofurano (120 mililitros) durante 30 minutos. La solución roja oscura se agita a 0°C durante 3 horas. Se

40
68

Caso 4-31356 P1

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 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 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2(S)-metil-propan-1-ol puro como un aceite amarillo. ee = 93.3 por ciento (HPLC en fase quiral estacionaria). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 2:1): rf 0.6.

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

Una solución de 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2(S)-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

Caso 4-31356 P1

di amino 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 2(S)-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) 2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propionaldehído

Una solución de 2(S)-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 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

Caso 4-31356 P1

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 con MPLC (gel de sílice, EtOAc/hexano 2:1) produce el 2(S)-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]-[2-(2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propil)-[(4(R)-4a(S)-8a(R)]-decahidro-isoquinolin-4-il]metanona

A una solución de 2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propionaldehído (2.7 gramos, 13.48 milimoles) en dicloroetano (100 mililitros) se agrega [(4(R)-4a(S)-8a(R)]-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. 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]-[2-

1703
71

Caso 4-31356 P1

(2(S)-metil-3-quinoxalin-6-il-propil)-4(R)-4a(S)-8a(R)-decahidro-isoquinolin-4-il]metanona pura. Esta base se 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 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.

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-	(+/-)	70-75°



			6-ilo		
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-ilo	(-)	40-45°
11	4-Metoxycarbonil-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]oxadiazol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluorofenilo	(+/-)	56-61°
16	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	H	3,4-difluorofenilo	(-)	45-48°
17	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluorofenilo	(+/-)	60-64°
18	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(S)-Me	3,4-difluorofenilo	(-)	151-155°*
19	Benzo[1,2,5]oxadiazol-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-diacetilfenilo	(R,S)-Me	3,4-difluorofenilo	(+/-)	61-66°
22	3,5-diacetilfenilo	H	3,4-difluorofenilo	(-)	67-70°
23	3,5-diacetilfenilo	H	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo	(-)	80-83°
24	3,5-diacetilcarbonil-fenilo	(R,S)-Me	4-nitrofenilo	(+/-)	185-190°
25	3,5-diacetilcarbonil-fenilo	(R,S)-Me	3,4-difluorofenilo	(+/-)	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 -zol[3,4- .b.]piridin- 5-ilo	(-)	80-85°
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]	(-)	65-70°

16
74

Handwritten signature or initials in the top right corner.

			oxadiazol-5-ilo		
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.]piridin-6-ilo	(R,S)-Me	3,4-difluoro-fenilo	(-)	70-75°

Me = metilo; i-Pr = isopropilo

"Núcleo" indica la configuración en la decahidro-isoquinolina:
(+/-) es 4(S,R)-4a(R,S)-8a(S,R); (+) es 4(S)-4a(R)-8a(R) y (-) es 4(R)-4a(S)-8a(R)

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

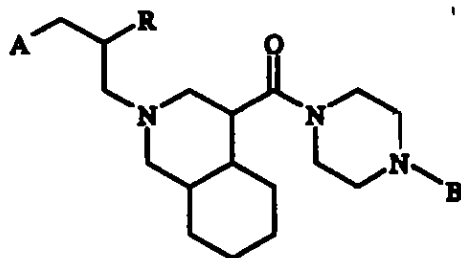
* : fumarato

** : diclorhidrato

12
76

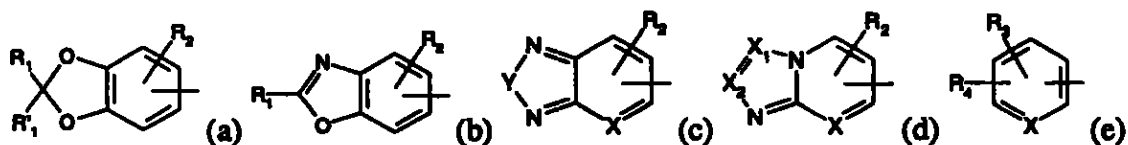
Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I:



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, -CH= ó -N=

Y es -O-, -S-, -CH=CH- ó -NH-

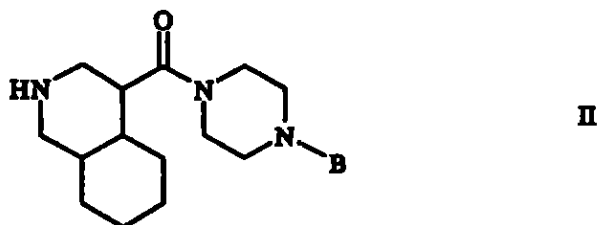
R₁ es hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxicarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno, y

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxicarbonilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcanoílo (de 1 a 4 átomos de carbono),

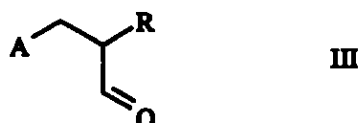
en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

77

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una 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 reivindicación 1, y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

3. 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.

4. 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 depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de

Caso 4-31356 P1

sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

6. 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 depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

7. 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 depresión, ansiedad, y desórdenes bipolares.

8. Un método para el tratamiento de 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.

78



INVESTOR IN PEOPLE

81
79

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

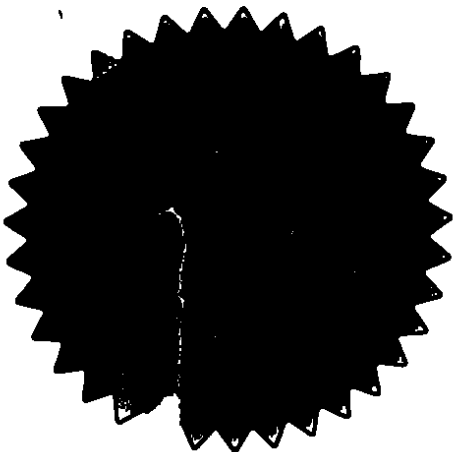
2438

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *Andrew Gray*

Dated 5 February 2001

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1.	Your reference	4-31356P1		
2.	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	23 MAR 2000		
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND		
	Patent ADP number (if you know it)	7125487002		
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND		
4.	Title of invention	ORGANIC COMPOUNDS		
5.	Name of your agent (if you have one) "Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH		
	Patents ADP number (if you know it)	1800001		
6.	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application		Date of filing (day/month/year)
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if: a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or b) there is an inventor who is not named as an applicant, or c) any named applicant is a corporate body. (see note (d))	Yes		

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description 14

Claim(s) 2

Abstract

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (*Patents Form 7/77*)

Request for preliminary examination and search (*Patents Form 9/77*) ONE /

Request for substantive examination (*Patents Form 10/77*)

Any other documents
(please specify)

11.

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B.A. Yorke & Co.

B.A. Yorke & Co.

23.03.00

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham
020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

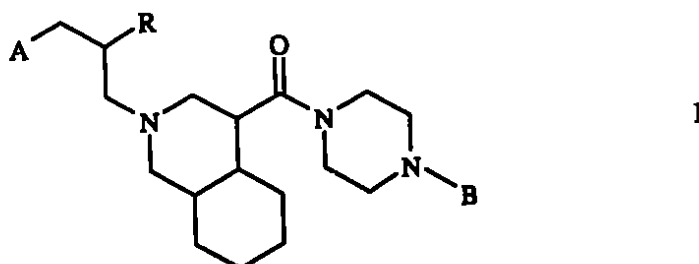
- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office

Patents Form 1/77

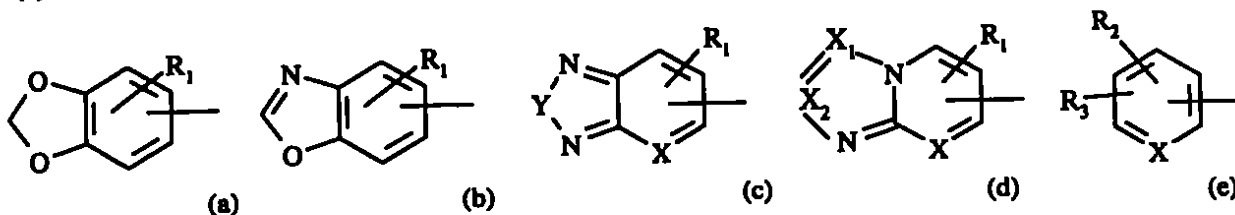
Organic Compounds

The present invention relates to novel decahydro-isoquinoline derivatives, their preparation, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions containing them.

More particularly the invention provides a compound of formula I



wherein R is hydrogen or (C₁₋₄)alkyl and A and B, independently, are groups of formula (a), (b), (c), (d) or (e)



wherein

X, X₁ and X₂, independently, are -CH= or -N=

Y is -O-, -S-, -CH=CH- or -NH-

R₁ is hydrogen, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl or halogen, and

R₂ and R₃, independently, are halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl or (C₁₋₄)alkanoyl,

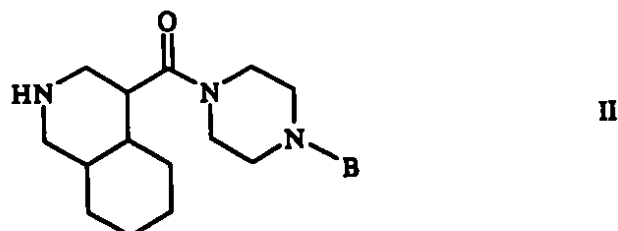
in free base or acid addition salt form.

On account of the asymmetrical carbon atoms which are present in the compounds of formula I and their salts, the compounds may appear in optically active form or in form of mixtures of optical isomers, e.g. in form of racemic mixtures. All optical isomers and their mixtures including the racemic mixtures are part of the present invention.

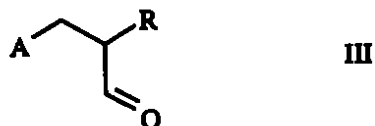
Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine or chlorine.

The above-defined alkyl and alkoxy groups preferably represent methyl and methoxy.

In a further aspect, the invention provides a process for the production of the compounds of formula I and their salts, whereby a compound of formula II



wherein B is as defined above, is reacted with a compound of formula III



wherein A and R are as defined above, and the compounds of formula I thus obtained are recovered in free base or acid addition salt form.

The reaction can be effected according to known amine formation methods.

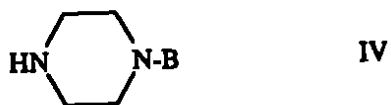
Working up the reaction mixtures according to the above process and purification of the compounds thus obtained may be carried out in accordance to known procedures.

Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner and vice-versa.

The compounds of formula II may be produced from known compounds using conventional procedures, for example by amidation of a compound of formula IV

82

- 3 -



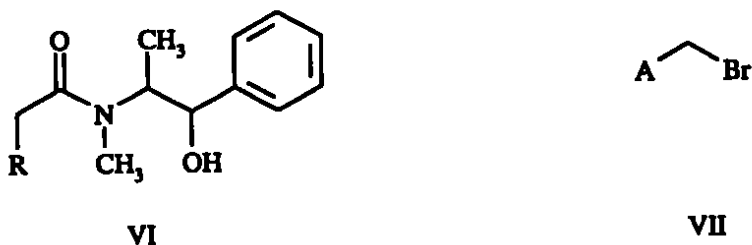
wherein B is as defined above, with tert.-butoxycarbonyl-octahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid, which can be prepared from isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester, e.g. as described in Example 1, steps b) to e).

The compounds of formula III may be produced in conventional manner from compounds of formula V



wherein A and R are as defined above, e.g. as described in Example 1, steps h) and i).

The compounds of formula V may be produced in conventional manner, e.g. from compounds of formulae VI and VII



wherein A and R are as defined above, as described in Example 1, steps f) and g). A resulting compound of formula V may be converted into another compound of formula V e.g. as described in Example 1, step h).

The starting compounds of formulae IV, VI and VII are known or may be produced in analogous manner to known compounds.

Compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable acid addition salts, hereinafter referred to as agents of the invention, exhibit valuable pharmacological properties when tested in vitro using SRIF receptor expressing cell cultures and in animals, and are therefore useful as pharmaceuticals.

In particular the agents of the invention bind to somatostatin receptors. More particularly they are selective antagonists at Somatostatin sst₃ receptors, previously called SSTR-3 receptors (see Hoyer et al., TIPS, 1995, 16; 86-88), as determined in radioligand binding and second messenger studies [see for example K. Kaupmann et al., FEBS LETTERS 1993, 331: 53-59] where they exhibit selective affinity for sst₃ receptors with pIC₅₀ values between about 7.5 and 9.0.

The agents of the invention are therefore useful for treatment in anxiety, depression, schizophrenia, neurodegenerative diseases such as dementia, for the treatment of tumours and for vascular disorders and immunological diseases, as confirmed in a range of standard tests as indicated below:

At doses of about 0.3 to 3 mg/kg p.o., the agents of the invention increase exploratory behaviour of mice in the open half of the half enclosed platform, a model which is predictable for anxiolytic activity (Psychopharmacology, 1986, 89:31-37).

In the same half enclosed platform model, the agents of the invention at the above indicated doses also increase vigilance of the mice. The compounds are therefore indicated for the treatment of depression, schizophrenia and dementia, in particular of senile dementia of the Alzheimer type (SDAT).

In the intruder mouse test [Triangle, 1982, 21: 95-105; J. Clin. Psychiatry, 1994, 55:9 (suppl. B) 4-7], the agents of the invention increase social investigation and reduce defensive ambivalence in the treated intruder mouse at doses of about 1 to about 10 mg/kg s.c., suggesting an antimanic profile like carbamazepine and lithium, a neuroleptic profile like clozapine and an anxiolytic profile like diazepam.

In the stress-induced hyperthermia- and the elevated plus-maze paradigm in mice [Lecci et al., Psychopharmacology 101:255-261 (1990) and Rodgers R.J. Behav. Pharmacol. 8: 477-496 (1998), respectively] the agents of the invention reduced the increase in body-temperature and increased the time spent on the open arms, respectively, qualitatively comparable to benzodiazepines. They are therefore indicated for the treatment of anxiety disorders and panic disorders.

Furthermore at said doses the agents of the invention (given acutely) increase aggressive behaviour (attacks, chases, bites) in the Matched Pairs Situation test in mice [Dixon et al., J. Clin. Psychiatry 55: (9) [Suppl. B] 4-7 (1994)]. Since as mentioned above they additionally attenuate defensive behaviours in the intruder mouse test, the agents of the invention exhibit an ethopharmacological profile which is very similar to that of

87
83

- 5 -

clozapine and to some extent to that of antimanic agents (Lithium, carbamazepine, valproate). They are therefore indicated for the treatment of affective disorders including bipolar disorders e.g. manic-depressive psychoses, extreme psychotic states e.g. mania, schizophrenia, and excessive mood swings where behavioural stabilisation is desired. In addition, the compounds are indicated in anxiety states, generalised anxiety as well as social stress and agoraphobia, as well as those behavioural states characterised by social withdrawal e.g. negative symptoms (Dixon AK *Brit.J.Med.Psychol.* 71:417-445, Dixon AK Fisch HU *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*. 23(1990) 345-358) and post traumatic stress disorders..

Moreover when given at doses of about 0.03 to 3 mg/kg p.o. to rodents, the agents of the invention counteract electroshock-induced amnesia, increase retention performance in a passive avoidance paradigm (Mondadori et al., *Pharmacology Communications* 1992, 2: 93-97) and improve social recognition (Mondadori et al., *Behavioural Brain Research* 1996, 77: 227-229). The compounds are therefore indicated for the treatment of cognitive disturbances and learning/memory disorders.

The positive effects on memory acquisition/retention combined with the sociotropic components displayed by the agents of the invention, suggest that these will prove useful in the treatment of ADHD (attention deficit and hyperactivity disorders) and various types of dementias, including Alzheimer's disease.

The agents of the invention are also effective in the treatment of various kinds of tumours, particularly of sst₃ receptor bearing tumours, as indicated in proliferation tests with various different cancer cell lines and in tumour growth experiments in nude mice with hormone dependent tumours [see for example: G. Weckbecker et al., *Cancer Research* 1994, 54: 6334-6337]. Thus, the compounds are indicated in the treatment of, for example, cancers of the breast, the prostate, the colon, the pancreas, the brain and the lung (small cell lung cancer) and for in vivo imaging of sst₃ receptor bearing tumours.

For all the above mentioned indications, the appropriate dosage will of course vary depending upon, for example, the compound employed, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.1 to about 10 mg/kg animal body weight. In larger mammals, for example humans, an indicated daily dosage is in the range from about 5 to about 200 mg, preferably about 10 to about 100 mg of the compound conveniently administered in divided doses up to 4 times a day or in sustained release form.

The agents of the invention may be administered in free form or in pharmaceutically acceptable salt form. Such salts may be prepared in conventional manner and exhibit the same order of activity as the free compounds.

Accordingly in a further aspect the present invention provides the agents of the invention for use as pharmaceuticals, more specifically for treatment in the above-mentioned conditions, e.g. depression, anxiety and bipolar disorders.

The present invention furthermore provides a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention in association with at least one pharmaceutically acceptable diluent or carrier. Such compositions may be formulated in conventional manner. Unit dosage forms contain, for example, from about 0.25 to about 50 mg of an agent according to the invention.

Agents of the invention may be administered by any conventional route, for example parenterally e.g. in form of injectable solutions or suspensions, or enterally, preferably orally, e.g. in the form of tablets or capsules.

The preferred indications are depression, anxiety and affective disorders, including bipolar disorders, e.g. mania.

In accordance with the foregoing, the present invention also provides the use of an agent of the invention as a pharmaceutical, e.g. for the treatment of depression, anxiety and bipolar disorders.

Moreover the present invention provides the use of an agent of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of any condition mentioned above, e.g. depression, anxiety and affective disorders.

In still a further aspect the present invention provides a method for the treatment of any condition mentioned above, e.g. depression, anxiety and bipolar disorders, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of an agent of the invention.

The following examples illustrate the invention. The temperatures are given in degrees Celsius and are uncorrected.

Bcf

Example 1: [4-(3,4-Difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2(S)-methyl-3-quinoxalin-6-yl-propyl)-4(R)-4a(S)-8a(R)-decahydro-isoquinolin-4-yl]-methanone

a) *Isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester*

Prepared from 4-bromo-isoquinoline according to R.A.Head et al., Tetrahedron Letters 1984, 25(51), 5939, via Pd(0) catalysed carbonylation.

b) *[4(R,S)-4a(S,R)-8a(R,S)]-Decahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester*

Isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester (85.7 g, 0.426 mol) is dissolved in HOAc (1000 ml) and hydrogenated at 150 bar and 60° for 2 h in the presence of 5% Rh/C (86 g). The mixture is filtered and the filtrate evaporated. The residue is dissolved in MTBE (500 ml) and washed with 2N KHCO₃ (400 ml) and brine (100 ml). The combined water phases are exhaustively extracted with DCM (3 x 150 ml), the extracts dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield the crude acetate salt of the desired product. Recrystallization from DCM/Et₂O yields the pure acetate salt. This salt is dissolved in water (200 ml) and cooled to 0°. Cold 2N NaOH (150 ml) is slowly added and the mixture extracted with DCM (1x250 ml, 2x150 ml, 1x100 ml). The extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is crystallised from 300 ml hexanes at -20° to yield the pure product as a white crystal powder, m.p. 44°-52°. TLC (silicagel, EtOAc/MeOH/NH₄OH 85:15:1): *rf* 0.25. Two further portions can be crystallised from the mother liquor with somewhat lower melting points (42°-52° and 38°-51°).

c) *[4(R)-4a(S)-8a(R)]-Decahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester*

Racemic decahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester (13.67 g) is dissolved in EtOH (70 ml) and added to a solution of [-]-di-O,O'-p-toluoyl-L-tartaric acid in abs. EtOH (70 ml). The mixture is left for crystallisation at room temperature for 3 days, then filtered and the solid washed with cold EtOH and Et₂O and dried in vacuo. White plates of tartrate, m.p. 184°-187°, are obtained. Recrystallization from EtOH (85 ml) yields pure salt, m.p. 184-183°. This tartrate is dissolved in water (50 ml), 25% NH₄OH (1.5 ml) and 2N K₂CO₃ (25 ml) and vigorously stirred with DCM (50 ml) for 15 min. The phases are separated, the aqueous phase extracted with DCM (2x25 ml) and the combined organic phases dried (Na₂SO₄) and evaporated. The free base is obtained as a colourless oil, dissolved in warm

85

hexanes (30 ml), filtered and slowly cooled to -20° . Standing over night at -20° , filtering, washing with cold hexanes and drying afford a white solid m.p. 59.5° - 61.5° . A second crop is obtained from the mother liquor. ee > 99% (capillary electrophoresis with chiral stationary phase). $[\alpha]_D^{20} = -2.8^{\circ}$ (c=1, EtOH) The absolute configuration is proven to be 4(R)-4a(S)-8a(R) via NOE NMR experiments on a moshers acid amide and x-ray crystallography on the same derivative.

d) *[4(R)-4a(S)-8a(R)]-tert.-Butoxycarbonyl-decahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid*

A solution of [4(R)-4a(S)-8a(R)]-decahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ethyl ester (21.13 g, 0.1 mol) in EtOH abs (200 ml) is cooled to 0° . A solution of Boc_2O (24 g, 0.11 mol) in EtOH (50 ml) is added dropwise over 20 minutes and the solution stirred at room temperature for 2 h. Approximately 65 ml EtOH are distilled off under reduced pressure. 1 N LiOH (140 ml, 0.14 mol) is added and the mixture stirred at room temperature for 3 days. Most of the solvent is distilled off under reduced pressure, brine (250 ml) is added, the solution extracted with MTBE (100 ml) and the organic extract reextracted with brine (2x10 ml). The combined brine phases are acidified with 2N HOAc (75 ml) and then extracted with DCM (1x250 ml, 1x100 ml, 1x50 ml). Drying of the combined extracts (Na_2SO_4), evaporation of the solvent and recrystallization from hexanes (250 ml) at -20° afford the desired acid as white short needles, m.p. 112 - 118° . TLC (silicagel, DCM/MeOH/ NH_4OH 85:15:1): rf 0.32.

e) *[4(R)-4a(S)-8a(R)]-Decahydro-isoquinolin-4-yl)-[4-(3,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone*

A solution of [4(R)-4a(S)-8a(R)]-tert.-butoxycarbonyl-octahydro-isoquinoline-4-carboxylic acid (10.78 g, 38 mmol) in DCM (200 ml) is cooled to -75° . Hexachloroacetone (5.44 g, 19.93 mmol) is added, followed by a solution of 1,2-bis(diphenylphosphino)-ethane (7.97 g, 20 mmol) in DCM (100 ml), dropwise over 45 minutes. The mixture is stirred for 1 h at -75° and then treated with a solution of 4-(3,4-difluoro-phenyl)-piperazin (7.92 g, 39.95 mmol) and Et_3N (4.04 g, 40 mmol) in DCM (60 ml), dropwise over 30 minutes. The mixture is stirred for 1 h at room temperature and then evaporated to dryness. The residue is suspended in MTBE (300 ml), cooled to 0° for 30 min. and filtered. Evaporation of the filtrate afford the crude coupling product as a brown oil. It is dissolved in DCM (130 ml), cooled to 0° and slowly treated with trifluoroacetic acid (44 ml). After stirring for 1 h at room temperature, DCM (130 ml) is added and 1M NaHCO_3 (570 ml) is added dropwise at 0° . The phases are separated, the organic phase dried (Na_2SO_4) and evaporated to a volume of about 50 ml. Et_2O (100 ml) is added

and the mixture left for crystallisation over night at 5°. Filtration and drying in vacuo afford the desired product as slightly brownish short needles, m.p. 190-199°. TLC (silicagel, DCM/MeOH/NH₄OH 85:15:1): rf 0.18.

f) *3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-N-(2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2-phenyl-ethyl)-2(S),N-dimethyl-propionamide*

Water free LiCl (59.4 g, 1.4 mol) is carefully dried in vacuo at 600° for 10 minutes and then the vessel purged with Ar. THF (460 ml) is added and cooled to 0°. A solution of LDA (2M in THF/heptane/Et₂O, 200 ml, 0.4 mol) is added and cooled to -75°. A solution of N-(2(R)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl)-N-methyl-propionamide (44.4 g, 0.2 mol) in 460 ml THF is added dropwise over 170 minutes while maintaining the internal temperature at -62° to -69°. After stirring for 1 h at -75°, the cooling bath is removed for 30 minutes, during which time the temperature rises to -30°. The mixture is recooled to -75° and then treated with a solution of 5-bromomethyl-benzo[1,2,5]thiadiazole (34.8 g, 0.152 mol) in 260 ml THF during 85 min at -70° to -78°. The mixture is then stirred for 40 h at -78°. A 15% NH₄Cl solution (1000 ml) is added and the mixture stirred well. Extraction with EtOAc (2x500 ml), drying (Na₂SO₄) and evaporation afford crude product. MPLC purification (2 kg silicagel, EtOAc/hexanes 2/1) afford pure product as a orange oil. Diastereomeric ration 92:8 (NMR, 120°). TLC (silicagel, EtOAc/hexanes 2:1): rf 0.38.

g) *3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-2(S)-methyl-propan-1-ol*

A solution of 2M LDA in THF/heptane/Et₂O (147 ml, 0.294 mol) is diluted with 415 ml THF and cooled to 0°. At 5° to 10°, BH₃ · NH₃ (10.05 g, 0.293 mol) is added portionwise. The solution is stirred at 0° for 15 minutes, at room temperature for 15 minutes and then recooled to 0°. Then, a solution of 3-benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-N-(2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2-phenyl-ethyl)-2(S),N-dimethyl-propionamide (27.2 g, 0.0736 mol) in THF (120 ml) is added dropwise over 30 minutes. The dark red solution is stirred at 0° for 3 h. 2 N HCl (700 ml) is added at 0° and the mixture stirred at this temperature for 30 minutes. Extraction with EtOAc (400 ml and 200 ml), washing of the organic phases with brine, drying with Na₂SO₄ and evaporation afford the crude product as a yellow-brown oil. MPLC purification (silicagel, 1 kg, EtOAc/hexane 2:1) yield pure 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-2(S)-methyl-propan-1-ol as a yellow oil. ee = 93.3% (HPLC on chiral stat. phase). TLC (silicagel, EtOAc/hexanes 2:1): rf 0.6.

86

h) *2(S)-Methyl-3-quinoxalin-6-yl-propan-1-ol*

A solution of 3-benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-2(*S*)-methyl-propan-1-ol (5 g, 24 mmol) in EtOH (60 ml) is cooled to 0° and then treated with half concentrated HCl (40 ml, ca. 200 mmol). Zn dust (8.5 g, 130 mmol) is added in 1 g portions at 0°, one portion every 5 minutes. After the last addition, the mixture is stirred at 10° to 15° for 45 minutes. Under ice cooling, half concentrated NH₄OH (40 ml, ca. 290 mmol) is added dropwise. The mixture is filtered over Hyflo, the filtrate concentrated under reduced pressure and the remaining aqueous phase twice extracted with EtOAc (150 ml, 50 ml). Drying over Na₂SO₄ and evaporation give the diamino intermediate as a brownish, clear oil which tends to darken upon exposure to light and air. This intermediate is dissolved in absolute EtOH (60 ml) and cooled to 0°. 1,4-dioxane-2,3-diol (3.75 g, 31.2 mmol) is added at once and the solution stirred at room temperature for 2 h. The mixture is evaporated to dryness, the residue distributed between brine (50 ml) and DCM (50 ml), the organic phase washed with brine (25 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated to afford 2(*S*)-methyl-3-quinoxalin-6-yl-propan-1-ol as a brownish, clear, viscous oil of sufficient purity for the next step. ee = 91% (HPLC on chiral stat. phase). TLC (silicagel, DCM/MeOH/NH₄OH 85:15:1): rf 0.68.

i) *2(S)-Methyl-3-quinoxalin-6-yl-propionaldehyde*

A solution of crude 2(*S*)-methyl-3-quinoxalin-6-yl-propan-1-ol (3.68 g, 18.19 mmol) in toluene (37 ml) is treated with TEMPO (28.4 mg, 0.152 mmol) and KBr (216.5 mg, 1.82 mmol) in 0.9 ml water. 37 ml of a 0.5 M sodiumhypochlorite solution of pH 8-9 (prepared by mixing 34 ml 0.75 M sodiumhypochlorite solution with 16 ml water and 0.85g NaHCO₃) is added dropwise over 20 minutes at 5° to 8°. After 5 minutes stirring at 0°, the two phase mixture is filtered over Hyflo, the phases separated, the organic phase washed with a solution of 116 mg KI in 15 ml 1 N HCl, then 15 ml of a 5% Na₂S₂O₃ solution and finally 15 ml brine. Drying over Na₂SO₄ and evaporation afford crude aldehyde. MPLC purification (silicagel, EtOAc/hexane 2:1) yield pure 2(*S*)-Methyl-3-quinoxalin-6-yl-propionaldehyde as a slightly yellow clear oil. TLC (silicagel, EtOAc/hexanes 2:1): rf 0.37.

j) *[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2(S)-methyl-3-quinoxalin-6-yl-propyl)-4(R)-4a(S)-8a(R)-decahydro-isoquinolin-4-yl]-methanone*

To a solution of 2(*S*)-methyl-3-quinoxalin-6-yl-propionaldehyde (2.7 g, 13.48 mmol) in dichloroethane (100 ml) is added [4(*R*)-4a(*S*)-8a(*R*)]-decahydro-isoquinolin-4-yl)-[4-(3,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone (5.36 g, 11.22 mmol) and stirred for 5 minutes. NaBH(OAc)₃ (3.56 g, 16.8 mmol) is added and the mixture stirred for 1 h. A 1 M solution of NaHCO₃ (100 ml) is added and intensively stirred for 15 minutes. The phases are separated, the organic phase dried over Na₂SO₄ and evaporated to afford 7.2 g of the crude product. MPLC purification (silicagel, EtOAc, then EtOAc/MeOH 5:1) yield pure [4-(3,4-Difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2(*S*)-methyl-3-quinoxalin-6-yl-propyl)-4(*R*)-4a(*S*)-8a(*R*)-decahydro-isoquinolin-4-yl]-methanone. This base is dissolved in 60 ml warm MeOH and treated with maleic acid (1.3 g, 11.22 mmol) in 20 ml MeOH. The solution is diluted with Et₂O (450 ml), and the slightly cloudy solution filtered through Hyflo. Crystallisation first at room temperature and then at 5° afford the maleic acid salt, m.p. 120° - 123°. Recrystallisation from 50 ml MeOH and 100 ml Et₂O yield the pure maleic acid salt, m.p. 129°- 131°.

The following compounds are prepared analogously to Example 1:

Expl.	A	R	B	Core	M.p.
2	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>R,S</i>)-Me	4-Nitro-phenyl	(+/-)	70-75°
3	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>R,S</i>)-Me	1-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-2-yl	(+/-)	78-83°
4	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>R,S</i>)-Me	Imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazin-6-yl-	(+/-)	70-75°
5	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	H	4-Nitro-phenyl	(+/-)	74-78°
6	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	H	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	42-45°
7	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>S</i>)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	115-120°*
8	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>S</i>)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(-)	133-135°*
9	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	46-50°
10	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(-)	40-45°
11	4-Methoxycarbonyl-benzo[1,3]dioxol-6-yl	(<i>R,S</i>)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(+/-)	60-65°
12	2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl	(<i>R,S</i>)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(+/-)	43-46°
13	4-Fluoro-phenyl	(<i>R,S</i>)-Me	4-Nitro-phenyl	(+/-)	95-100°**

84
87

Expl.	A	R	B	Core	M.p.
14	4-Fluoro-2-methyl-phenyl	(R,S)-Me	4-Nitro-phenyl	(+/-)	70-75°
15	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(R,S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(+/-)	56-61°
16	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl	H	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	45-48°
17	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl	(R,S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(+/-)	60-64°
18	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl	(S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	151-155°*
19	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl	(S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(-)	88-92°
20	Quinoxalyl-6-yl	(S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(-)	75-80°
21	3,5-Diacetyl-phenyl	(R,S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(+/-)	61-66°
22	3,5-Diacetyl-phenyl	H	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	67-70°
23	3,5-Diacetyl-phenyl	H	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(-)	80-83°
24	3,5-Dimethoxy-carbonyl-phenyl	(R,S)-Me	4-Nitro-phenyl	(+/-)	185-190°
25	3,5-Dimethoxy-carbonyl-phenyl	(R,S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(+/-)	129-135°
26	3,5-Dimethoxy-carbonyl-phenyl	(R,S)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(+/-)	230-234°***
27	3,5-Dimethoxy-carbonyl-phenyl	H	4-Nitro-phenyl	(-)	85-90°
28	3,5-Dimethoxy-carbonyl-phenyl	(R,S)-Me	4-Nitro-phenyl	(+)	82-87°
29	3,5-Dimethoxy-carbonyl-phenyl	(R,S)-Me	4-Nitro-phenyl	(-)	84-89°
30	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(S)-Me	[1,2,5]Oxadiazolo[3,4-b.]pyridin-5-yl	(-)	78-83°
31	Quinoxalin-6-yl	(S)-Me	[1,2,5]Oxadiazolo[3,4-	(-)	80-85°

Expl.	A	R	B	Core	M.p.
			.b.]pyridin-5-yl		
32	6-Methoxy-pyridin-3-yl	(S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	40-45°
33	Benzooxazol-5-yl	(R)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	55-60°
34	Benzooxazol-5-yl	(S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	57-63°
35	Benzooxazol-5-yl	(R)-Me	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl	(-)	65-70°
36	Benzo[1,3]dioxol-5-yl	(S)-Me	4-Cyano-phenyl	(-)	119-135°
37	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl	(S)-Me	4-Cyano-phenyl	(-)	116-127°
38	Quinoxalin-6-yl	(S)-Me	4-Cyano-phenyl	(-)	110-130°
39	Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl	(S)-Me	(5-Cyano-pyridin-2-yl)	(-)	154-166
40	[1,2,4]Triazolo[1,5-.a.]pyridin-6-yl	(R,S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	62-64°
41	Imidazo[1,2-.a.]pyridin-6-yl	(R,S)-Me	3,4-Difluoro-phenyl	(-)	70-75°

Me = methyl; i-Pr = isopropyl

"core" indicates the configuration at the decahydro-isoquinoline: (+/-) is 4(*S,R*)-4a(*R,S*)-8a(*S,R*); (+) is 4(*S*)-4a(*R*)-8a(*S*) and (-) is 4(*R*)-4a(*S*)-8a(*R*)

"M.p." is the melting point of the free base, unless otherwise indicated

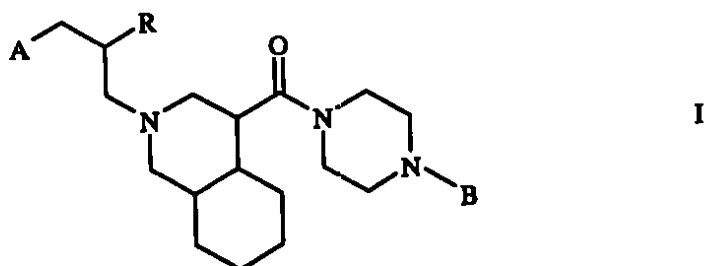
* : fumarate

** : dihydrochloride

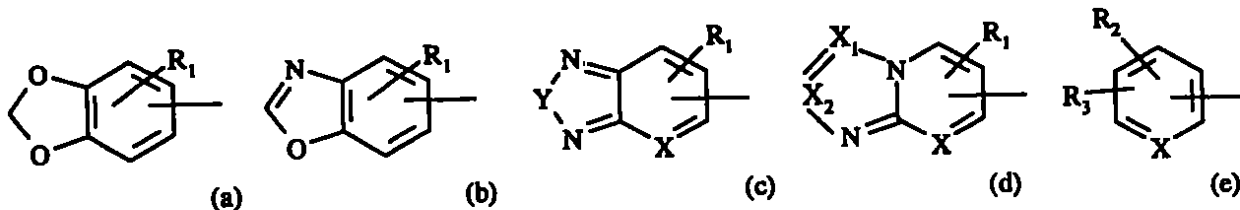
88

Claims:

1. A compound of formula



wherein R is hydrogen or (C₁₋₄)alkyl and A and B, independently, are groups of formula (a), (b), (c), (d) or (e)



wherein

X, X₁ and X₂ independently, are -CH= or -N=

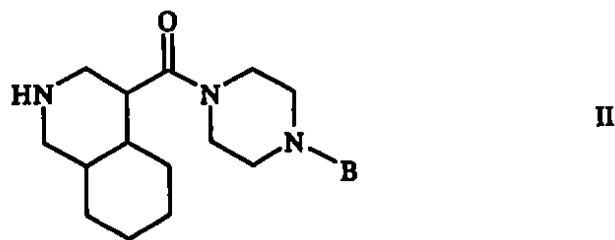
Y is -O-, -S-, -CH=CH- or -NH-

R₁ is hydrogen, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl or halogen, and

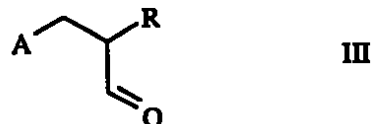
R₂ and R₃, independently, are halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl or (C₁₋₄)alkanoyl,

in free base or acid addition salt form.

2. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1, or a salt thereof, which includes the step of reacting a compound of formula II



wherein B is as defined in claim 1, with a compound of formula III



wherein A and R are as defined in claim 1, and recovering the thus obtained compound of formula I in free base or acid addition salt form.

3. A compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a pharmaceutical.
4. A compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the treatment of depression, anxiety and bipolar disorders.
5. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, in association with a pharmaceutical carrier or diluent.
6. The use of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the treatment of depression, anxiety and bipolar disorders.
7. The use of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of depression, anxiety and bipolar disorders.
8. A method for the treatment of depression, anxiety and bipolar disorders in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form.

~~20/02/2006~~

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio ~~52~~

Radicación no 01-22539

Concepto Técnico no 1708

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/495

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | Contiene un resumen de la invención (Art.26-e). |
| SI ☒ | NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d). |
| SI ☒ | NO ☐ | Contiene la descripción de la invención (Art.26-b). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d) |
| SI ☒ | NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c). |
| SI ☐ | NO ☐ | NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h). |
| SI ☐ | NO ☐ | NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i). |
| SI ☐ | NO ☒ | La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J). |
| SI ☒ | NO ☐ | La prioridad coincide con la materia reivindicada. |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

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

EXAMINADOR TÉCNICO
202050

Bogotá D. C., DICIEMBRE 12 2002

Folio 98

2020
Bogotá DC

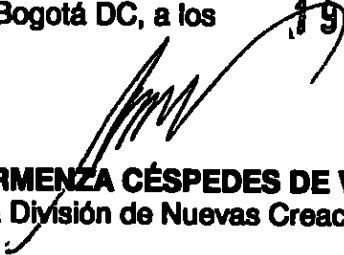
Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	01-22539
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2321
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los 19 DIC. 2002


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

202050

527

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 01-22539

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE
FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ___ _

NO ___ **X ___**

Bogotá D.C., Octubre de 2003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN 1-22539

EDICTO No 17835

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

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 31260 de 31-OCT-2003 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue. El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

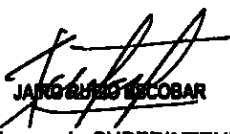
ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia

ARTICULO SEGUNDO Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Jimena Escobar Uribe, o a quien haga sus veces, quien actúa como apoderada de Novartis AG, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 31 OCT 2003

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME ESCOBAR

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

Secretaría General Ad-Hoc 12-NOV-2003
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No 17835



Este edicto se desfiya hoy 26-NOV-2003 a las cinco (5 00 p m.)

