

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE Nº

03-58862

64 TÍTULO PROFARMACOS DE AMINOCIDOS (ESTADORE)

61 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/195, C07C 229/50

71 SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO Estadounidense

74 APODERADO CARLOS OLARTE

22 BOGOTÁ, D C. 11-07-2003

QF

55

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 058862 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03050062 00000000 Folios: 134
Fecha (MM): 2002-07-11 16:55:00
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC. acción
Dependencia: 0028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒ X

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre ELI LILLY AND COMPANY

Dirección Indianapolis, IN 46285 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Indianapolis, Estados Unidos de América.

Teléfono

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono 634-1500

Fax 376-2211

E Mail patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C C

☒ X

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número 79 782 747 Bta TP 74 295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre COFFEY David Scott, MONN, James Allen PEDERSEN, Steven Wayne PEDREGAL-TER CERO

Concepción

Dirección 6246 Tennison Way Indianapolis, IN 46236 US 7518 Allenwood Court Indianapolis, IN 46268 US 3724

Ontario Circle Indianapolis, IN 46268 US Lilly, S.A. Avenida de la Industria 30 E-28100 Alcobendas ESP

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE ESTADOUNIDENSE ESTADOUNIDENSE ESPAÑOLA

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No PCT/US01/45866

Fecha Diciembre 21, 2001

Publicación Internacional No WO 02/055481

Fecha Julio 18 2002

6

Título (54)

PROFÁRMACOS DE AMINOÁCIDOS EXCITADORES

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 229/50

A61K 31/195

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

EP

EP

EP

EP

(32) Fecha

Enero 11 2001

Agosto 2 2001

Octubre 16 2001

Noviembre 7 2001

(31) Número de Solicitud

60/260 014 ?

01500206 6 ✓

60/329,786 ✓

01500263 7 ✓

9

Comprobante de pago No

33,814

Fecha 11-07-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Búsqueda Internacional

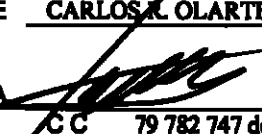
11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE CARLOS OLARTE

FIRMA 

C C 79 782 747 de Btá T P 74295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 134
Radicación: 0250062 0000000
Fecha (ARO): 2003-07-11 16:55:00
Trámite: 1 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 33,814
FECHA : MAYO 15 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

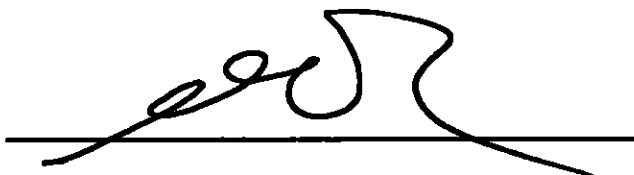
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JORGE LUIS BONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13227941	15/05/2003	25,300,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400,000 00
		TOTAL :	\$ 400,000 00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

64
4

TRADUCCION OFICIAL No 03-236

Efectuada el día 14 de mayo del 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No 0138 de febrero 11 de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

Referencia de Presentación del Solicitante	X-16469
Solicitud Internacional No	PCT/US01/45866
Fecha de Presentación Internacional	diciembre 21, 2002 (21 12 01)
Fecha Prioritaria más temprana	enero 11, 2001 (11 01 01)
Solicitante	ELI LILLY COMPANY, y otros (et al)

Oficina Internacional de la Organización Mundial de Patentes (WIPO)
34, chemin des Colombettes
1121, Ginebra 20, Suiza

REGLA 92bis REGISTRO DE CAMBIOS EN ALGUNAS INDICACIONES EN LA SOLICITUD O EN LA DEMANDA

Atención Oficina Internacional

Bajo las disposiciones del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) Regla 92bis (1), el Solicitante quisiera registrar cambios en las personas y nombres de los Inventores/Solicitantes En la actualidad las listas de Solicitud actual tienen 18 Inventores/Solicitantes, catorce de los cuales se deben eliminar

En la correspondencia con fecha 29 de abril de 2003, el Solicitante de forma inadvertida omitió tres

JR

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 424 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL INGLÉS / ING E3 ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No 0138 DE FEBRERO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

Inventores/Solicitantes que también deben eliminarse **MONTERO**
SALGADO, Carlos, **SWEETANA**, Stephanie Ann y **VALLI**, Mathew
John

Por favor eliminar los siguientes Inventores/Solicitantes del
caso actual

BUENO MELENDO, Ana, Belén
DE DIOS, Alfonso
HERIN, Marc
MARTIN, José, Alfredo
MARTINEZ-GRAU, María, Angeles
MOER, Eric, David
SWEETANA, Stephanie Ann
DANTZIG, Anne, Hollins
DOMINGUEZ- FERNANDEZ, Carmen
HILLGREN, Kathleen, Michele
MARTÍN-CABREJAS, Luisa, María
MASSEY, Steven, Marc
MONTERO SALGADO, Carlos
VALLI, Matthew John

Los únicos Inventores/Solicitantes que permanecen en el caso
actual deben ser

COFFEY, David, Scott
PEDREGAL-TERCERO, Concepcion
MONN, James, Allen
PEDERSEN, Steve, Wayne

Se ha recibido poder de todos los Solicitantes, de lo cual se
adjunta una copia

Respetuosamente,
(Fdo) Arvie J Anderson, Apoderado de los Solicitantes
Registro No 45,263
Teléfono 317-277-7217

5/2/03
Eli Lilly and Company
División de Patentes

✓2

SERVO JUEGA IGLESIAS
3
TR1 ETE OFICIAL
ESPAÑOL ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0133 FEBRERO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

Apartado Aéreo No 6288
Indianápolis, Indiana 46206-6288
29 de Abril de 2003 (04 29 03)
Anexo

Es traducción fiel y completa efectuada por



Sergio Rueda Iglesias, cc 80 424,773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. J. J. - J.
TRADUCTOR EN LINGÜÍSTICA OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No 013 DE FEBRERO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y EL DE ECHC

64
7

PATENT COOPERATION TREATY

Applicant's File Reference	X-14649
International Application No	PCT/US01/45866
International Filing Date	21 December 2001 (21 12 01)
Earliest Priority Date	11 January 2001 (11 01 01)
Applicant	ELI LILLY AND COMPANY, et al

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

RULE 92bis RECORDING OF CHANGES
IN CERTAIN INDICATIONS IN THE REQUEST OR THE DEMAND

Attention International Bureau

Under the provisions of PCT Rule 92bis (1), Applicant would like to record changes in the persons and names of the Inventors/Applicants. Currently the instant Application lists some 18 Inventors/Applicants, fourteen of which are to be removed.

In the correspondence dated April 29, 2003 Applicant inadvertently omitted three Inventors/Applicants which are also to be removed: **MONTERO SALGADO, Carlos**, **SWEETANA, Stephanie Ann** and **VALLI, Matthew John**.

Please remove the following Inventors/Applicants from the instant case

BUENO MELENDO, Ana, Belen	DANTZIG, Anne, Hollins
DE DIOS, Alfonso	DOMINGUEZ-FERNANDEZ, Carmen
HERIN, Marc	HILLGREN, Kathleen, Michele
MARTIN, Jose, Alfredo	MARTIN-CABREJAS, Luisa, Maria
MARTINEZ-GRAU, Maria, Angeles	MASSEY, Steven, Marc
MOHER, Eric, David	MONTERO SALGADO, Carlos
SWEETANA, Stephanie Ann	VALLI, Matthew John

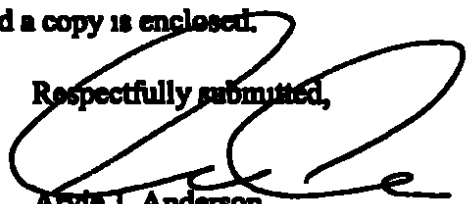
The only Inventors/Applicants remaining on the instant case should be

COFFEY, David, Scott	MONN, James, Allen
PEDREGAL-TERCERO, Concepcion	PEDERSEN, Steven, Wayne

X-14649

Power of attorney has been received from all Applicants and a copy is enclosed.

Respectfully submitted,



Arvie J. Anderson
Attorney for Applicants
Registration No. 45,263
Phone 317-277-7217

5/2/03

Eli Lilly and Company
Patent Division
P O Box 6288
Indianapolis, Indiana 46206-6288
29 April 2003 (04 29 03)
Enclosure

9

TRADUCCION OFICIAL No 329/03 de un documento escrito en Inglés, el cual para su Identificación se sella con el sello del Traductor Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 25 de junio de 2003 por la Sra María Teresa Lara, c c 41 568 055 de Bogotá, Traductora Oficial segun Resolución No 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia

= = = = =

Traspaso de Invento a ELI LILLY AND COMPANY Certificación notarial suscrita por Marsha J Winterrowd, Notario Publico del estado de Indiana, y legalizaciones subsiguientes

COLOMBIA
EXPEDIENTE X-14649

MANA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No 01016
DE OCTUBRE DE 1998

TRASPASO

Los suscritos, David Scott Coffey, James Allen Monn, Steven Wayne Pedersen, Concepción Pedregal-Tercero, domiciliados en 6246 Tennison Way, Indianapolis, Indiana 46236, 7518 Allenwood Court, Indianapolis, Indiana 46268, 3724 Ontario Circle, Indianapolis, Indiana 46268, y Lilly, S A , Avenida De La Industria 30, E-28100, Alcobendas, España, declaran por el presente bajo juramento ser los unicos y verdaderos inventores de PRODROGAS DE AMINOACIDOS EXCITATORIOS

Declaran así mismo que ceden y traspasan, sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad ELI LILLY AND COMPANY, constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, domiciliada en Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados

10

Unidos de América, todos los derechos inherentes a dicha Invención, y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

(Fdo) Concepción Pedregal-Tercero

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADO INDIANA)

CONDADO MARION)

A los 9 días del mes de junio de 2003, personalmente compareció ante mí la antedicha Concepción Pedregal-Tercero, quien reconoció haber firmado el documento como su acto voluntario para los propósitos allí señalados

(Fdo) Marsha J Winterrowd
NOTARIO PUBLICO

Marsha J Winterrowd
MI comisión expira
Enero 21, 2008
Residencia Condado de Marion

(SELLO)

(Sello notarial
en relieve)

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 129-01010
DE MINISTERIO

11

SECRETARÍA DE ESTADO
ESTADO DE INDIANA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Pais Estados Unidos de América
- 2 Este documento publico ha sido firmado por Marsha J Winterrowd
- 3 actuando en calidad de Notario Publico en y para el Condado de Marion
- 4 y lleva el sello/timbre de la notario publico en y para el Estado de Indiana

Certificado

- 5 en Indianapolis, Indiana
- 6 el dia 12 de junio de 2003
- 7 por el Secretario de Estado de Indiana
- 8 No A2003-8650

- 9 Sello/Timbre
- 10 Firma

(Sello del Estado de Indiana)

(Fdo) Todd Rokita

Secretano de Estado de Indiana

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01010
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

= = = = =

La anterior es traduccion fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación


María Teresa Lara R
c c 41 568 055 de Bogotá
Traductora Oficial segun
Resolución No 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

ASSIGNMENT

The undersigned David Scott Coffey, James Allen Monn, Steven Wayne Pedersen, Concepcion Pedregal-Tercero

domiciled in 6246 Tennison Way, Indianapolis, Indiana 46236, 7518 Allenwood Court, Indianapolis, Indiana 46268, 3724 Ontario Circle, Indianapolis, Indiana 46268, and Lilly, S A , Avenida de La Industria 30, E-28100 Alcobendas, Spain

hereby state under oath to be the sole and true inventor(s) of PRODRUGS OF EXCITATORY AMINO ACIDS

states as well that he/they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of the State of Indiana, United States of America

domiciled in Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 United States of America

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

**COLOMBIA
CASE X-14649**

TRASPASO
abajo firmado

domiciliado en

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de

Declara asimismo que cede y transfiere sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad

organizada y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Conchi Pedregal

Concepcion Pedregal-Tercero

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 Country: United States of America
- 2 This public document has been signed by *Marsha J Winterrowd*
- 3 acting in the capacity of Notary Public in & for *Marion County*
- 4 and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

- 5 at Indianapolis, Indiana
- 6 this *Twelfth* day of *June*, 2003
- 7 by Secretary of State of Indiana
- 8 No. A2003- 8650
9. Seal/Stamp

10 Signature



A handwritten signature in cursive script, reading "Todd Rokita".

Todd Rokita
Indiana Secretary of State

Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

NOTARIAL CERTIFICATE

STATE INDIANA)
COUNTY MARION)

On this 9th day of June, 2003, personally
appeared before me the named, Concepcion Pedregal-Tercero
who acknowledged that he/she signed the document as his/her
voluntary act for the purposes therein set forth

Marsha J Winterrowd
NOTARY PUBLIC

(SEAL)

Marsha J Winterrowd
My Commission Expires
January 21, 2008
Residence Marion County

Teresa Lara R.
TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01010
DE MINISTRIA 929/03

15

TRADUCCION OFICIAL No 328/03 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 25 de junio de 2003 por la Sra María Teresa Lara, c c 41 568 055 de Bogotá, Traductora Oficial segun Resolución No 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia

= = = = =

Traspaso de Invento a ELI LILLY AND COMPANY Certificación notarial suscrita por Marsha J Winterrowd, Notario Publico del estado de Indiana, y legalizaciones subsiguientes

COLOMBIA
EXPEDIENTE X-14649

MANA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 138-98010
DE MINISTRIA

TRASPASO

Los suscritos, David Scott Coffey, James Allen Monn, Steven Wayne Pedersen, Concepción Pedregal-Tercero, domiciliados en 6246 Tennison Way, Indianapolis, Indiana 46236, 7518 Allenwood Court, Indianapolis, Indiana 46268, 3724 Ontario Circle, Indianapolis, Indiana 46268, y Lilly, S A , Avenida De La Industria 30, E-28100, Alcobendas, España, declaran por el presente bajo juramento ser los unicos y verdaderos inventores de PRODROGAS DE AMINOACIDOS EXCITATORIOS

Declaran así mismo que ceden y traspasan, sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad ELI LILLY AND COMPANY, constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, domiciliada en Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de América, todos los derechos inherentes a dicha invención, y que la

citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

(Fdo) David Scott Coffey

(Fdo) James Allen Monn

(Fdo) Steven Wayne Pedersen

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADO INDIANA)

CONDADO MARION)


TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01010
DE MINISTRIA

A los 19 días del mes de mayo de 2003, personalmente comparecieron ante mí los antedichos David Scott Coffey, James Allen Monn, Steven Wayne Pedersen, quienes reconocieron haber firmado el documento como su acto voluntario para los propósitos allí señalados

(Fdo) Marsha J Winterrowd

**NOTARIO PUBLICO
MARSHA J WINTERROWD
MI COMISIÓN EXPIRA
ENERO 21, 2008
RESIDENCIA CONDADO DE MARION**

(SELLO)

(Sello notarial
en relieve)

17

SECRETARÍA DE ESTADO
ESTADO DE INDIANA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
- 2 Este documento publico ha sido firmado por Marsha J Winterrowd
- 3 actuando en calidad de Notario Público en y para el Condado de Marlon
- 4 y lleva el sello/timbre de la notario publico en y para el Estado de Indiana

Certificado

- 5 en Indianapolis, Indiana
- 6 el día 12 de junio de 2003
- 7 por el Secretario de Estado de Indiana

8 No A2003-8649

9 Sello/Timbre

10 Firma

(Sello del
Estado de Indiana)

(Fdo) Todd Rokita
Secretario de Estado de Indiana

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontacion


Maria Teresa Lara R
c c 41 568 055 de Bogotá
Traductora Oficial segun
Resolución No 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 Country United States of America
- 2 This public document has been signed by *Marsha J Winterrowd*
- 3 acting in the capacity of Notary Public in & for *Marion County*
- 4 and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

- 5 at Indianapolis, Indiana
- 6 this *Twelfth* day of *June*, 2003
- 7 by Secretary of State of Indiana
- 8 No. A2003- 8649
- 9 Seal/Stamp:

10 Signature

A handwritten signature in cursive script, reading "Todd Rokita".

Todd Rokita
Indiana Secretary of State



Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

Maria Teresa Lara R

MARIA TERESA LARA R
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01616
DE MINJUSTICIA

328/03

64

19 : 1

COLOMBIA
CASE X-14649

ASSIGNMENT

The undersigned David Scott Coffey, James Allen Monn, Steven Wayne Pedersen, Concepcion Pedregal-Tercero

domiciled in 6246 Tennison Way, Indianapolis, Indiana 46236, 7518 Allenwood Court, Indianapolis, Indiana 46268, 3724 Ontario Circle, Indianapolis, Indiana 46268, and Lily, S A , Avenida de La Industria 30, E-28100 Alcobendas, Spain

hereby state under oath to be the sole and true inventor(s) of PRODRUGS OF EXCITATORY AMINO ACIDS

states as well that he/they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of the State of Indiana, United States of America

domiciled in Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 United States of America

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

TRASPASO
abajo firmado

domiciado en

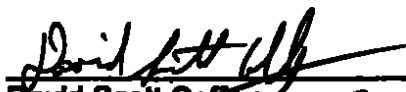
decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de

Declara asimismo que cede y transfiere sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad

organizada y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia


David Scott Coffey


James Allen Monn


Steven Wayne Pedersen

NOTARIAL CERTIFICATE

STATE INDIANA)
COUNTY MARION)

On this 19th day of May, 2003, personally
appeared before me the named, David Scott Coffey, James Allen Monn,
Steven Wayne Pedersen,
who acknowledged that he/she signed the document as his/her
voluntary act for the purposes therein set forth

Marsha J. Winterrowd
NOTARY PUBLIC
MARSHA J WINTERROWD
MY COMMISSION EXPIRES
JANUARY 21 2008
RESIDENCE MARION COUNTY

(SEAL)

Received

JUL 30 2002

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

Eli Lilly and Company
Patent Division

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 July 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/055481 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07C 229/50
233/60, A61K 31/195, A61P 25/00

(21) International Application Number PCT/US01/45866

(22) International Filing Date
21 December 2001 (21.12.2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
01500007 8 11 January 2001 (11.01.2001) EP
01500206.6 2 August 2001 (02.08.2001) EP
60/329 786 16 October 2001 (16.10.2001) US
01500263 7 7 November 2001 (07.11.2001) EP

MARTIN-CABREJAS, Luisa, Maria [ES/ES] Lilly, S. A. Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). MARTINEZ-GRAU, Maria, Angeles [ES/ES] Lilly S. A., Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). MASSEY, Steven, Marc [US/US] 3525 Waterstone Court, Indianapolis, IN 46268 (US). MOHER, Eric, David [US/US] 4524 Pepper Court, Indianapolis, IN 46237 (US). MONN, James, Allen [US/US] 5718 Allenwood Court, Indianapolis, IN 46268 (US). MONTERO SALGADO, Carlos [ES/ES] Lilly, S. A. Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). PEDERSEN, Steven, Wayne [US/US] 3734 Ontario Circle, Indianapolis, IN 46268 (US). PEDREGAL-TERCERO, Concepcion [ES/ES] Lilly S. A., Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). SWEETANA, Stephanie, Ann [US/US] 4112 Saratoga Drive, Bloomington IN 47408 (US). VALLI, Matthew, John [US/US] 812 Eaglewood Drive, Zionsville, IN 46077 (US).

(71) Applicant (for all designated States except US) ELI LILLY AND COMPANY [US/US] Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)

(74) Agents ANDERSON, Arvie, J. et al., Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors, and

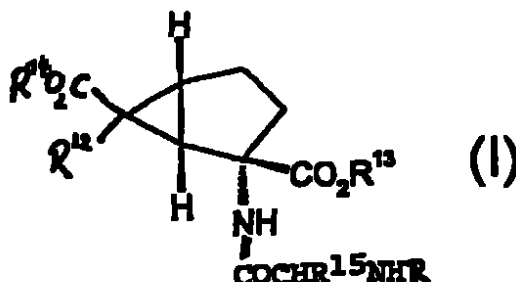
(75) Inventors/Applicants (for US only) BUENO MELENDO, Ana, Belen [ES/ES] Lilly S. A. Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). COFFEY, David, Scott [US/US] 6346 Tenmason Way Indianapolis, IN 46236 (US). DANTZIG, Anne, Hollins [US/US] 18 Twin Oaks, Crawfordsville IN 47933 (US). DE DIOS, Alfonso [ES/ES] Lilly S. A. Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). DOMINGUEZ-FERNANDEZ, Carmen [ES/ES] Lilly S. A., Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas (ES). HERIN Marc [BB/BE] Lilly MSG Development Centre S A Parc Scientifique de Louvain la Neuve B 1348 Mont-Sau Rue Granbompre, 11 (BE). HILLGREN, Kathleen, Michele [US/US] 5752 Brockton Court #4 Indianapolis IN 46230 (US). MARTIN, Jose, Alfredo [ES/ES] Lilly S. A., Avenida de la Industria 30 E-28100 Alcobendas (ES).

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RQ, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title PRODRUGS OF EXCITATORY AMINO ACIDS



(57) Abstract This invention relates to synthetic excitatory amino acid prodrugs according to formula (I) and processes for their preparation. The invention further relates to methods of using and pharmaceutical compositions comprising, the compounds for the treatment of neurological disorders and psychiatric disorders.

WO 02/055481 A1



22

Declaration under Rule 4.17

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations *At*, *Ag*, *Al*, *Am*, *At*, *Au*, *Az*, *Ba*, *Bb*, *Bg*, *Br*, *By*, *Bz*, *Ca*, *Ch*, *Cn*, *Co*, *Cr*, *Cu*, *Cz*, *De*, *Da*, *Dm*, *Dz*, *Ec*, *Ee*, *Es*, *Fi*, *Gb*, *Gd*, *Ge*, *Gh*, *Gm*, *Hr*, *Hu*, *Id*, *Il*, *In*, *Is*, *Jp*, *Ke*, *Ag*, *Kp*, *Kr*, *Kz*, *Lc*, *Lk*, *Lr*, *Ls*, *Lt*, *Lu*, *Ly*, *Ma*, *Md*, *Mg*, *Mk*, *Mn*, *Mw*, *Mx*, *Mz*, *No*, *Nz*, *Ph*, *Pl*, *Pt*, *Ro*, *Ru*, *Sd*, *Se*, *Sg*, *Si*, *Sa*, *Sl*, *Tj*, *Tm*, *Tr*, *Tt*, *Tz*, *Ua*, *Ug*, *Uz*, *Vn*, *Yu*, *Za*, *Zh* *ARIPO* patent (*Gh*, *Gm*, *Ke*, *Ls*, *Mw*, *Mz*, *Sd*, *Sl*, *Sz*, *Tz*, *Ug*, *Za*, *Zh*) *Eurasian* patent (*Am*, *Az*, *By*, *Kg*, *Kz*, *Md*, *Ru*, *Tj*, *Tm*) *European* patent (*At*, *Be*, *Ch*, *Cy*

De, *Da*, *Es*, *Fi*, *Fr*, *Gb*, *Gr*, *Ie*, *It*, *Lu*, *Mc*, *Nl*, *Pt*, *Se*, *Tr*). *OAPI* patent (*Bf*, *Bj*, *Cf*, *Cg*, *Ci*, *Cm*, *Ga*, *Gn*, *Gq*, *Gu*, *ML*, *Mr*, *Ne*, *Sn*, *Td*, *Tg*)

Published

- with international search report
— entirely in electronic form (except for this front page) and available upon request from the International Bureau

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



Prodrugs of Excitatory Amino Acids

This invention relates to synthetic excitatory amino acid prodrugs (and their pharmaceutically acceptable salts) and processes for their preparation. The invention further relates to methods of using, and pharmaceutical compositions comprising, the compounds for the treatment of neurological disorders and psychiatric disorders.

Treatment of neurological or psychiatric disorders, such as anxiety disorder, have been linked to selective activation of metabotropic excitatory amino acid receptors such as (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid, also known as LY354740, which is disclosed in U.S. Patent No. 5,750,566 (the '566 patent) issued May 12, 1998 is an active MGLUR2 receptor agonist, CNS Drug Reviews, 5, pgs 1-12 (1999).

The present invention provides for a prodrug form of LY354740, which enhances the in vivo potency of LY354740, producing higher oral exposure of the parent compound. In addition, when compounds of the present invention are administered, no circulating level of prodrug was detected with high in vitro bioconversion to the parent molecule. Further, the peptide prodrugs are stable under all ranges of pH and are nontoxic. Compounds of the present invention represent the best approach for maintaining LY354740-like safety and efficacy in humans with increased oral bioavailability. Preclinical studies with, (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride, the compound of the present invention, has shown greatly enhanced oral potency in the treatment of anxiety without the attendant problems of

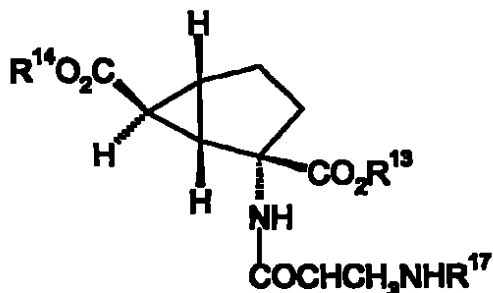
27
24

-2-

toxicity, instability at desired pH ranges and low in vivo conversion

Accordingly, the present invention provides a compound of formula I

5



wherein

R^{13} , R^{14} and R^{17} are hydrogen,

10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Compounds of the invention have been found to be useful prodrugs for LY354740 a selective agonist of metabotropic glutamate receptors and are therefore useful in the pharmaceutical treatment of diseases of the central nervous system such as neurological diseases, for example neurodegenerative diseases, and as antipsychotic, anxiolytic, drug-withdrawal, antidepressant, anticonvulsant, analgesic and anti-emetic agents

20

It will be appreciated that the compounds of formula (I) contain at least four asymmetric carbon atoms, three being in the cyclopropane ring and one being at the α -carbon of the amino acid group. Accordingly, the compounds of the invention may exist in and be isolated in enantiomerically pure form, in racemic form, or in a diastereoisomeric mixture

25

b

-3-

The amino acid moiety preferably has the natural amino acid configuration, i.e. the L-configuration relative to D-glycerol aldehyde

The present invention includes pharmaceutically acceptable salts of the compound of formula I. These salts can exist in conjunction with the acidic or basic portion of the molecule and can exist as acid addition, primary, secondary, tertiary, or quaternary ammonium, alkali metal, or alkaline earth metal salts. Generally, the acid addition salts are prepared by the reaction of an acid with a compound of formula I. The alkali metal and alkaline earth metal salts are generally prepared by the reaction of the hydroxide form of the desired metal salt with a compound of formula I.

Some particular salts provide certain formulation advantages due to their crystalline form. Non-crystalline forms of compounds may be amorphous and hygroscopic. Crystalline forms of pharmaceutical compounds are sometimes more desirable because they are not amorphous.

A particular pharmaceutically acceptable salt of the peptide of formula I is (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride salt.

Another particular pharmaceutically acceptable salt of the peptide of formula I is (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid methane sulfonate salt.

Acids commonly employed to form such salts include inorganic acids, for example hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulphuric or phosphoric acids, or with organic acids, such as organic carboxylic acids, for example, glycollic, maleic, hydroxymaleic, fumaric, malic, tartaric,

citric, salicyclic, o-acetoxybenzoic, or organic sulphonic, 2-hydroxyethane sulphonic, toluene-p-sulphonic, methane-sulfonic or naphthalene-2-sulphonic acid

In addition to pharmaceutically-acceptable salts, other
5 salts are included in the invention. They may serve as intermediates in the purification of compounds or in the preparation of other, for example pharmaceutically-acceptable, acid addition salts, or are useful for identification, characterization or purification

10 A variety of physiological functions have been shown to be subject to influence by excessive or inappropriate stimulation of excitatory amino acid transmission. The formula I compounds of the present invention are believed to have the ability to treat a variety of neurological
15 disorders in mammals associated with this condition, including acute neurological disorder such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, and hypoglycemic neuronal
20 damage. The formula I compounds are believed to have the ability to treat a variety of chronic neurological disorders, such as Alzheimer's disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS-induced dementia, ocular damage and retinopathy, cognitive disorders, and idiopathic
25 and drug-induced Parkinson's. The present invention also provides methods for treating these disorders which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof

30 The formula I compounds of the present invention treat a variety of other neurological disorders in patients that are associated with glutamate dysfunction, including

27

muscular spasms, convulsions, migraine headaches, urinary incontinence, pain, premenstrual dysphoric disorder (PDD), psychosis, (such as schizophrenia), drug tolerance and withdrawal (such as nicotine, opiates and benzodiazepines), anxiety and related disorders, emesis, brain edema, chronic pain, and tardive dyskinesia. The formula I compounds are also useful as antidepressant and analgesic agents.

Therefore, the present invention also provides methods for treating these disorders which comprise administering to a patient in need thereof an effective amount of the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

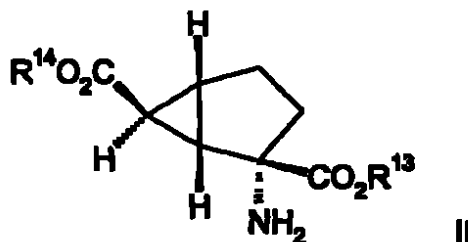
A compound of Formula I may be made by a process which is analogous to one known in the chemical art for the production of structurally analogous heterocyclic compounds or by a novel process described herein. Such processes and intermediates useful for the manufacture of a compound of Formula I as defined above are provided as further features of the invention and are illustrated by the following procedures in which, unless otherwise specified, the meanings of the generic radicals are as defined above.

(A) For a compound of formula I in which R¹³, R¹⁴, and R¹⁷ are hydrogen (a di-acid), deprotecting the amine group of a compound of formula I

where R¹⁷ is tert-butoxy carbonyl or a nitrogen protecting group, with an acid as described in the General Procedures for Examples 3 and 4

(B) For a compound of formula I in which R¹³ and R¹⁴ are both hydrogen (a di-acid), deprotecting a compound of formula I where R¹³ and R¹⁴ are not both hydrogen as described in Scheme 2

(C) For a compound of formula I in which R^{13} and R^{14} are not both hydrogen, amidating a compound of formula II



5

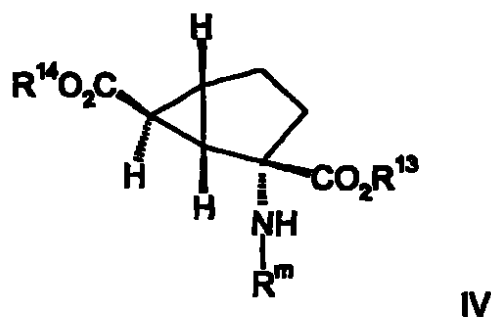
with a corresponding amino acid of formula III.



10 in which p is 0 or any integer from 1-10 and R^{17} is tert-butoxy carbonyl or a nitrogen-protecting group as described in the General Procedure for Example 1

(D) For a compound of formula II where R^{13} and R^{14} are not hydrogen, where R^{13} and R^{14} may be a carboxy-protecting ester group (a di-ester), esterifying a compound of formula
15 II where R^{13} and R^{14} are both hydrogen (a di-acid)

(E) For a compound of formula II in which R^{13} and R^{14} are not hydrogen (a di-ester), deprotecting a compound of formula IV



20

where R^m is a nitrogen protecting group, as described in Preparation 2

(F) For a compound of formula II where R¹³ and R¹⁴ are not both hydrogen (a di-ester), esterifying a compound of formula IV, as described in Preparation 2

(G) For a compound of formula IV where R¹³ and R¹⁴ are both hydrogen (a di-acid), protecting the amine group of a compound of formula II as described in Preparation 1

The term "nitrogen protecting group," as used herein, refers to those groups intended to protect or block the nitrogen group against undesirable reactions during synthetic procedures. Choice of the suitable nitrogen protecting group used will depend upon the conditions that will be employed in subsequent reaction steps wherein protection is required, as is well within the knowledge of one of ordinary skill in the art. Commonly used nitrogen protecting groups are disclosed in T W Greene and P G M Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, 2nd Ed (John Wiley & Sons, New York (1991))

The term "carboxy-protecting group" as used herein refers to one of the ester derivatives of the carboxylic acid group commonly employed to block or protect the carboxylic acid group while reactions are carried out on other functional groups of the compound. Particular values include, for example, methyl, ethyl, tert-butyl, benzyl, methoxymethyl, trimethylsilyl, and the like. Further examples of such groups may be found in T W Greene and P G M Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed (John Wiley & Sons, N Y (1999)). The ester is decomposed by using a conventional procedure which does not affect another portion of the molecule.

Whereafter, for any of the above procedures, when a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I is required, it is obtained by reacting the acid of Formula

I with a physiologically acceptable base or by reacting a basic compound of Formula I with a physiologically acceptable acid or by any other conventional procedure

The term "C₁-C₁₀ alkyl" represents a straight,
5 branched, or cyclic alkyl chain having from one to ten carbon atoms

The term "C₂-C₁₀ alkenyl" represents straight or branched unsaturated alkyl chains having from two to ten carbon atoms, and having one or more carbon-carbon
10 double bond, such as, dienes and trienes This group also includes both E and Z isomers.

The term "aryl" represents groups such as phenyl, substituted phenyl, and naphthyl The term "arylalkyl" represents a C₁-C₄ alkyl group bearing one or more aryl
15 groups

The term "affecting" refers to a formula I compound acting as an agonist at an excitatory amino acid receptor The term "excitatory amino acid receptor" refers to a metabotropic glutamate receptor,
20 a receptor that is coupled to cellular effectors via GTP-binding proteins The term "cAMP-linked metabotropic glutamate receptor" refers to a metabotropic receptor that is coupled to inhibition of adenylate cyclase activity

25 The term "neurological disorder" refers to both acute and chronic neurodegenerative conditions, including cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, cerebral ischemia (for example stroke resulting from cardiac arrest), spinal
30 cord trauma, head trauma, Alzheimer's Disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS-induced dementia, perinatal hypoxia, hypoglycemic

31

-9-

neuronal damage, ocular damage and retinopathy, cognitive disorders, idiopathic and drug-induced Parkinson's Disease. This term also includes other neurological conditions that are caused by glutamate
5 dysfunction, including muscular spasms, migraine headaches, urinary incontinence, drug tolerance, withdrawal, and cessation (i.e. opiates, benzodiazepines, nicotine, cocaine, or ethanol), smoking cessation, emesis, brain edema, chronic pain,
10 sleep disorders, convulsions, Tourette's syndrome, attention deficit disorder, and tardive dyskinesia.

The term "psychiatric disorder" refers to both acute and chronic psychiatric conditions, including schizophrenia, anxiety and related disorders (e.g.
15 panic attack and stress-related cardiovascular disorders), depression, bipolar disorders, psychosis, and obsessive compulsive disorders.

A particular aspect of the present invention includes a method for affecting the cAMP-linked
20 metabotropic glutamate receptors in a patient, which comprises administering to a patient requiring modulated excitatory amino acid neurotransmission a pharmaceutically-effective amount of a compound of formula I.

25 Another particular aspect of the present invention includes a method of administering an effective amount of a compound of formula II, where R¹³ and R¹⁴ are both hydrogen (a di-acid), which comprises administering to a patient requiring modulated excitatory amino acid
30 neurotransmission a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I.

-10-

Another particular aspect of the present invention includes a method for treating a psychiatric disorder in a patient which comprises administering to the patient in need of treatment thereof a

5 pharmaceutically-effective amount of a compound of formula I

Another particular aspect of the present invention includes a method for treating a neurological disorder in a patient which comprises administering to the patient in need of treatment thereof a

10 pharmaceutically-effective amount of a compound of formula I

A preferred method for treating a psychiatric disorder in a patient comprises administering to the patient in need thereof a pharmaceutically-effective amount of a compound of formula I wherein said

15 psychiatric disorder is schizophrenia, anxiety and related disorders, depression, bipolar disorders, psychosis, and obsessive compulsive disorders

20 A preferred method for treating a neurological disorder in a patient comprises administering to the patient in need thereof a pharmaceutically-effective amount of a compound of formula I wherein said neurological disorder is cerebral deficits subsequent

25 to cardiac bypass and grafting, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, Alzheimer's Disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS-induced dementia, perinatal hypoxia, hypoglycemic neuronal damage, ocular damage and retinopathy,

30 cognitive disorders, idiopathic and drug-induced Parkinsons' Disease, muscular spasms, migraine

-11-

headaches, urinary incontinence, drug tolerance,
withdrawal, and cessation, smoking cessation, emesis,
brain edema; chronic pain, sleep disorders,
convulsions, Tourette's syndrome, attention deficit
5 disorder, and tardive dyskinesia

A more preferred method for treating a psychiatric
disorder in a patient comprises administering to the
patient in need thereof a pharmaceutically-effective
amount of a compound of formula I wherein said
10 psychiatric disorder is anxiety and related disorders

A more preferred method for treating a
neurological disorder in a patient comprises
administering to the patient in need thereof a
pharmaceutically-effective amount of a compound of
15 formula I wherein said neurological disorder is drug
tolerance, withdrawal, and cessation, or smoking
cessation.

An additional aspect of the present invention is a
compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable
20 salt thereof, for use as a pharmaceutical

Another aspect of the present invention includes
the use of a compound of formula I, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for treating neurological
25 or psychiatric disorders

As used herein the term "effective amount" refers
to the amount or dose of the compound, upon single or
multiple dose administration to the patient, which
provides the desired effect in the patient under
30 diagnosis or treatment

-12-

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective amount or dose of compound administered, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to the species of mammal, its size, age, and general health, the specific disease involved, the degree of or involvement or the severity of the disease, the response of the individual patient, the particular compound administered, the mode of administration, the bioavailability characteristics of the preparation administered, the dose regimen selected, the use of concomitant medication, and other relevant circumstances. For example, a typical daily dose may contain from about 25 mg to about 300 mg of the active ingredient. The compounds can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, bucal or intranasal routes. Alternatively, the compound may be administered by continuous infusion.

As used herein the term "patient" refers to a mammal, such as a mouse, guinea pig, rat, dog or human. It is understood that the preferred patient is a human.

The term "treating" (or "treat") as used herein includes its generally accepted meaning which encompasses prohibiting, preventing, restraining, and slowing, stopping, or reversing progression of a resultant symptom. As such, the methods of this invention encompass both therapeutic and prophylactic administration.

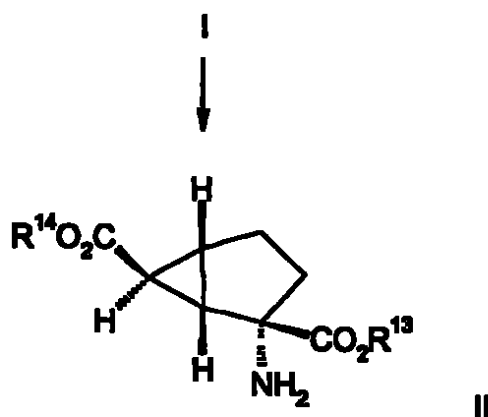
25

-13-

If not commercially available, the necessary starting materials for the above procedures may be made by procedures which are selected from standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, techniques which analogous to the
5 syntheses of known, structurally similar compounds, and the procedures described in the Examples, including novel procedures

A further aspect of the present invention provides for a method of administering an effective amount of a compound
10 of formula II, where R^{13} and R^{14} are both hydrogen (a di-acid), which comprises administering to a patient requiring modulated excitatory amino acid neurotransmission a pharmaceutically-effective amount of a compound of formula I

15 Compounds of formula I are converted via enzymatic or hydrolytic process in vivo, to form compounds of formula II, where R^{13} and R^{14} are both hydrogen (a di-acid), as shown in Scheme 1 below

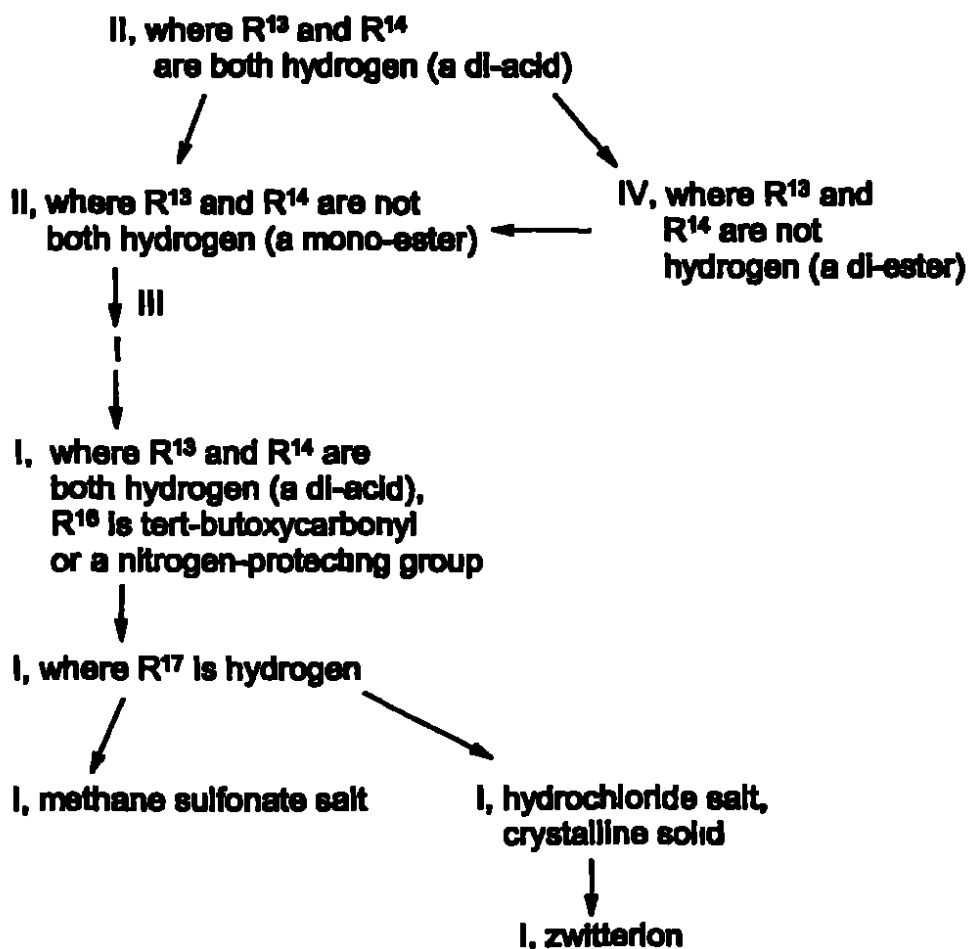


Scheme 1 In Vivo Conversion

20

In particular, a crystalline form of a compound of formula I may be prepared according to the route outlined in Scheme 2 below in which each of R^{13} and R^{14} , respectively,

represents a value defined for the groups R^{13} and R^{14} . The process described in Scheme 2 is a synthesis method for the preparation of a crystalline hydrochloride salt form of a compound of formula I and a methanesulfonate salt form of a compound of formula I.



Scheme 2 Process for Preparation of Particular Salt

10

In scheme 2 above, the monohydrate of II, where R^{13} and R^{14} are both hydrogen (a di-acid), is treated with thionyl chloride and methanol affording the corresponding di-ester of II. Alternatively, catalytic hydrochloric acid may be used in place of thionyl chloride. The di-ester, formula II,

15

37

-15-

is amidated with a compound of formula III using dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDCI) or isobutyl chloroformate as a coupling agent to afford a di-ester protected peptidyl compound of formula I. This transformation could also be achieved using the acid chloride or by using a variety of other peptide coupling reagents, for example, diphenyl chlorophosphate and 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride and benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate.

The hydrolysis of the di-ester protected peptidyl compound of formula I with a suitable base such as lithium hydroxide or sodium hydroxide in THF affords the di-acid protected peptidyl compound of formula I, where R13 and R14 are both hydrogen (a di-acid). The di-acid protected peptidyl compound of formula I may be deprotected with a mineral or organic acid in a suitable solvent. Such conditions may produce the corresponding acid salt of the di-acid peptidyl compound of formula I as an amorphous solid or, directly, a crystalline solid. In the case of an amorphous solid, subsequent crystallization may occur from suitable solvents. For example, a di-acid protected peptidyl compound of formula I when treated with hydrogen chloride gas in ethyl acetate provides the deprotected hydrochloride salt as an amorphous solid. The amorphous hydrochloride compound may then be crystallized from acetone and water to afford the crystalline hydrochloride salt compound of formula I. In the case of a crystalline solid which is formed directly, filtration of the reaction mixture may afford the crystalline salt. The zwitterionic compound of formula I is afforded by treatment of the crystalline

-16-

hydrochloride salt of formula I with sodium hydroxide It will be appreciated by one of ordinary skill in the art that a compound of formula I may be prepared in one procedure where the indicated intermediates are not isolated

5 The ability of compounds to modulate metabotropic glutamate receptor function may be demonstrated by examining their ability to influence either cAMP production (mGluR 2, 3, 4, 6, 7 or 8) or phosphoinositide hydrolysis (mGluR 1 or 5) in cells expressing these individual human metabotropic
10 glutamate receptor (mGluR) subtypes (D D Schoepp, et al , Neuropharmacol , 1996, 35, 1661-1672 and 1997, 36, 1-11)

The ability of formula I compounds to treat anxiety or a related disorder may be demonstrated using the well known
15 fear potentiated startle and elevated plus maze models of anxiety described respectively in Davis, Psychopharmacology, 62 1,1979 and Lister, Psychopharmacol, 92 180-185, 1987

In Vitro Receptor Binding

20 To study the ability to affect receptor binding of compounds of the present invention in comparison to LY354740, displacement of a high affinity mGluR2 antagonist radioligand [³H]LY341495 to cell membranes from human mGluR2, human mGluR3, and native rat brain tissues was
25 determined (See, Ornstein P L , Arnold M B , Bleisch T J , Wright R A , Wheeler W J , and Schoepp D D , [³H]LY341495, a highly potent, selective and novel radioligand for labeling group II metabotropic receptors Bioorg Med Chem Lett 8 1919-1922 (1998), and Johnson B
30 G , Wright R A , Arnold M B , Wheeler W J , Ornstein P L , and Schoepp D D , [³H]LY341495 as a novel rapid filtration antagonist radioligand f r group II metabotropic

39

receptors Characterization of binding to membranes of mGlu receptor subtype expressing cells *Neuropharmacology* 38 1519-1529 (1999))

As shown in Table 1 below, LY354740 displaced [3H]LY341495 binding to rat forebrain membranes with a potency similar to that observed in human recombinant receptors. In contrast, the compound of formula I did not appreciably displace [3H]LY341495 binding to rat forebrain membranes at up to 10,000 nM

10

Table 1. Comparison of receptor binding of compounds of the present invention with LY354740		
	Displacement of ³ H-LY341495 binding (K _i , nM) (mean±S.E., N=3)	
Receptor Preparation	LY354740	Formula I
Human mGluR2	84 7 ± 11 1	>10,000
Human mGluR3	125 6 ± 4 8	>10,000
Rat Forebrain	80 0 ± 7 3	>10,000

In Vivo Actions in Rat Fear Potentiated Startle Anxiety Model

15 To study the oral potencies of compounds of the present invention in comparison to LY354740 in an mGlu2/3 receptor linked therapeutic animal model, studies in the rat fear-potentiated startle assay were performed This model was specifically chosen, as it is highly sensitive to mGlu2/3
20 agonists such as LY354740 and compounds of the present invention (See, Helton D R , Tizzano J P , Monn J A , Schoepp D D , and Kallman M J , Anxiolytic and side-effect profile of LY354740 A potent, high selective, orally active

49

agonist for group II metabotropic glutamate receptors, *J Pharmacol Exp Ther* 284 651-660 (1998)) To verify that the actions of a compound of formula I in this model were mGlu2/3 receptor mediated, as has been shown previously for
5 LY354740 (See, Tizzano, J P , Griffey K I , Ornstein P L , Monn J A , and Schoepp D D , Actions of mGlu receptor agonists on fear-conditioning versus fear-expression in rats, *Neuropharmacology*, 38 A45 (#144) (1999)), the ability of LY341495 (an mGlu2/3 receptor antagonist) (See, Kingston
10 A E , Ornstein P L , Wright R A , Johnson B G , Mayne N G , Burnett J P , Belagaje R , Wu S , and Schoepp D D , LY341495 is a nanomolar potent and selective antagonist for group II metabotropic glutamate receptors, *Neuropharmacology*, 37 1-12 (1998)) to block compound-mediated suppression of fear-
15 potentiated startle was also determined As a positive control in each experiment, diazepam (0.6 mg/kg i.p.) was used All experiments were performed in fed rats

In the fear potentiated startle model, animals are exposed to a neutral stimulus such as light (conditioned
20 stimulus) with an aversive stimulus such as a shock (unconditioned stimulus) Following conditioning, when the animals are presented with a loud acoustic stimulus, larger startle responses are elicited when the startle stimulus is preceded by light

25 Diazepam and buspirone hydrochloride, which are clinically proven anxiolytics, are effective at reducing the fear (increased startle response) associated with the presentation of light in the fear potentiated startle model, and in reducing the fear of open spaces in the elevated plus
30 maze model

Male Long Evans rats (180-400 g) or male NIH Swiss mice (18-35 g) were obtained from Harlan Sprague-

41

Dawley, Cumberland, IN, USA and acclimated at least 3 days before testing. Animals were housed at $23 \pm 2^\circ\text{C}$ (relative humidity 30% to 70%) and given Purina Certified Rodent Chow and water ad libitum. The photoperiod was 12 hours of light and 12 hours of dark, with dark onset at approximately 1800 hours.

Test compounds were dissolved in a vehicle of purified water and neutralized with 5 N NaOH to a pH of 7-8 when applicable. Diazepam (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) was suspended in purified water by the dropwise addition of Tween 80. Control animals received the respective vehicle.

SL-LAB (San Diego Instruments, San Diego, CA) chambers were used for conditioning sessions and for the production and recording of startle responses. A classical conditioning procedure was used to produce potentiation of startle responses. Briefly, on the first 2 days, rats were placed into dark startle chambers in which shock grids were installed. Following a 5-minute acclimation period, each rat received a 1mA electric shock (500ms) preceded by a 5 second presentation of light (15 watt) which remained on for the duration of the shock. Ten presentations of the light and shock were given in each conditioning session, rats were gavaged with a solution of test compound of water and startle testing sessions were conducted. A block of 10 consecutive presentations of acoustic startle stimuli (110 dB, non-light-paired) were presented at the beginning of the session in order to minimize the influences of the initial rapid phase of habituation to the stimulus. This was followed by 20 alternating trials of the noise alone or noise

preceded by the light Excluding the initial trial block, startle response amplitudes for each trial type (noise-alone vs light+noise) were averaged for each rat across the entire test session

5 As shown in the first row of Table 2, below, when given orally to fed rats, compounds of the present invention were active in the rat fear-potentiated startle test at 300 times lower doses when compared to LY354740 If this in vivo animal model data directly predicts human anxiety responses, compounds of the present invention would produce anxiolytic effects in humans at 300 fold lower doses than the parent compound Furthermore, the ability to produce a longer duration at lower doses when compared to parent may allow for once-a day dosing, as opposed to twice a day dosing

15 In Vivo Exposure as Measured by Rat Plasma Concentration

To study the in vivo exposure of LY354740 following oral dosing of compounds of the present invention in comparison to LY354740, studies measuring the plasma concentrations of LY354740 in rats were performed

20 Mature Fischer 344 male rats (190-270 gram) were obtained from Harlan Sprague-Dawley, Cumberland, IN, USA and acclimated in the study housing for 3 days On day 4, test compounds were dissolved in buffered water (1mg/ml = test compound/20mM potassium dihydrogen phosphate, pH=2) and given orally as a single 5mg/kg dose Blood samples were collected through orbital sinus or cardiac puncture (last time point) at 0.5 and 1 hour or, alternatively, 1 and 3 hours Plasma samples were stored at -20°C in the presence of phenylmethanesulfonyl fluoride, a protease inhibitor, 30 prior to analysis Plasma samples and internal standard compounds were pretreated by solid phase extraction (SAX support, methanol/water/dilute acetic acid) As shown in

-21-

the second row of Table 2, below, the plasma concentrations (ng/ml) of LY354740 for each test compound were determined by LC/MS/MS and are presented as a sum of the concentrations at the 0 5 and 1 hour or, alternatively, 1 and 3 hour sample
5 time points

Table 2. Comparison LY354740 and compounds of the present invention in the rat fear-potentiated startle assay		
	Compound	
Parameter Measured	LY354740	formula I
MED (1 hour pre-treatment)	3 0 mg/kg p o	0 01 mg/kg p o
Rat Exposure (ng/ml of LY354740 following 5 mg/kg p o)	466 ng/ml	7114 ng/ml

As shown above in Tables 1 and 2, in vitro studies show that the compounds of the present invention had no appreciable affinity *per se* for mGlu2/3 receptors. This indicates that the in vivo pharmacology of this compound in rats and humans would likely reflect the conversion of the prodrug to the parent molecule, LY354740, which then acts at mGlu2/3 receptors to produce a therapeutic effect. Further, in fact, when given orally to rats, the compounds of the current invention exhibit a 15 fold increase in plasma concentration of LY354740 when compared to LY354740. This demonstrates compounds of the present invention are converted to LY354740 *in vivo*.

-23-

The compounds of the present invention are preferably formulated prior to administration. Therefore, another aspect of the present invention is a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically-acceptable carrier, diluent, or excipient. The pharmaceutical formulations may be prepared by procedures well-known by one of ordinary skill in the art. In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, and may be in the form of a capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient. The compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols, ointments containing, for example, up to 10% by weight of active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum, acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propyl hydroxybenzoates, talc, magnesium stearate, and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents, or flavoring agents. Compositions of the invention may be formulated so as to

-24-

provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 5 mg to about 500 mg active ingredient, preferably about 25 mg to about 300 mg active ingredient. As used herein the term "active ingredient" refers to a compound included within the scope of formula I

10 The term "unit dosage form" refers to a physically discrete unit suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable
15 pharmaceutical carrier, diluent, or excipient

The following Examples further illustrate the compounds of the present invention and the methods for their synthesis. The Examples are not intended to be limiting to the scope of the invention in any respect, and should not be
20 so construed. All experiments were run under a positive pressure of dry nitrogen or argon. All solvents and reagents were purchased from commercial sources and used as received, unless otherwise indicated. Dry tetrahydrofuran (THF) was obtained by distillation from sodium or sodium
25 benzophenone ketyl prior to use. Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were obtained on a Bruker Avance II bay-500 at 500 MHz, a Bruker Avance I bay-200 at 200MHz or a Varian Inova at 500 MHz. Electrospray mass spectroscopy (ESI) was performed on a Agilent MSD/B
30 instrument using acetonitrile/aqueous ammonium acetate as the mobile phase. Free atom bombardment mass spectroscopy (FABMS) was performed on a VG ZAB-2SE instrument. Field

47

-25-

desorption mass spectroscopy (FDMS) was performed using either a VG 70SE or a Varian MAT 731 instrument. Optical rotations were measured with a Perkin-Elmer 241 polarimeter. Chromatographic separation on a Waters Prep 500 LC was generally carried out using a linear gradient of the solvents indicated in the text. The reactions were generally monitored for completion using thin layer chromatography (TLC). Thin layer chromatography was performed using E. Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ plates, 5 cm X 10 cm, 0.25 mm thickness. Spots were detected using a combination of UV and chemical detection (plates dipped in a ceric ammonium molybdate solution [75 g of ammonium molybdate and 4 g of cerium (IV) sulfate in 500 mL of 10% aqueous sulfuric acid] and then heated on a hot plate). Flash chromatography was performed as described by Still, et al. Still, Kahn, and Mitra, *J Org Chem*, 43, 2923 (1978). Elemental analyses for carbon, hydrogen, and nitrogen were determined on a Control Equipment Corporation 440 Elemental Analyzer, or were performed by the Universidad Complutense Analytical Centre (Facultad de Farmacia, Madrid, Spain). Melting points were determined in open glass capillaries on a Gallenkamp hot air bath melting point apparatus or a Büchi melting point apparatus, and are uncorrected.

The abbreviations, symbols and terms used in the examples have the following meanings

Ac = acetyl
Anal = elemental analysis
Bn or Bzl = benzyl
Bu = butyl
BOC = butoxycarbonyl
calcd = calculated
D₂O = deuterium oxide

40
50

-26-

DCC = dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL-H = diisobutyl aluminum hydride
DMAP = dimethylaminopyridine
DMF = dimethylformamide
5 DMSO = dimethylsulfoxide
EDC = N-ethyl-N'-N'-dimethylaminopropyl
carbodiimide
Et = ethyl
EtOH = ethanol
10 FAB = Fast Atom Bombardment (Mass Spectrascopy)
FDMS = field desorption mass spectrum
HOAt = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT = 1-hydroxybenzotriazole
HPLC = High Performance Liquid Chromatography
15 HRMS = high resolution mass spectrum
i-PrOH = isopropanol
IR = Infrared Spectrum
L = liter
Me = methyl
20 MeOH = methanol
MPLC = Medium Pressure Liquid Chromatography
Mp = melting point
MTBE = t-butyl methyl ether
NBS = N-bromosuccinimide
25 NMR = Nuclear Magnetic Resonance
Ph = phenyl
p o = oral administration
i-Pr = isopropyl
Rochelle's Salt = potassium sodium tartrate
30 SM = starting material
TBS = tert-butyldimethylsilyl
TEA = triethylamine

49

-27-

Temp = temperature

TFA = trifluoroacetic acid

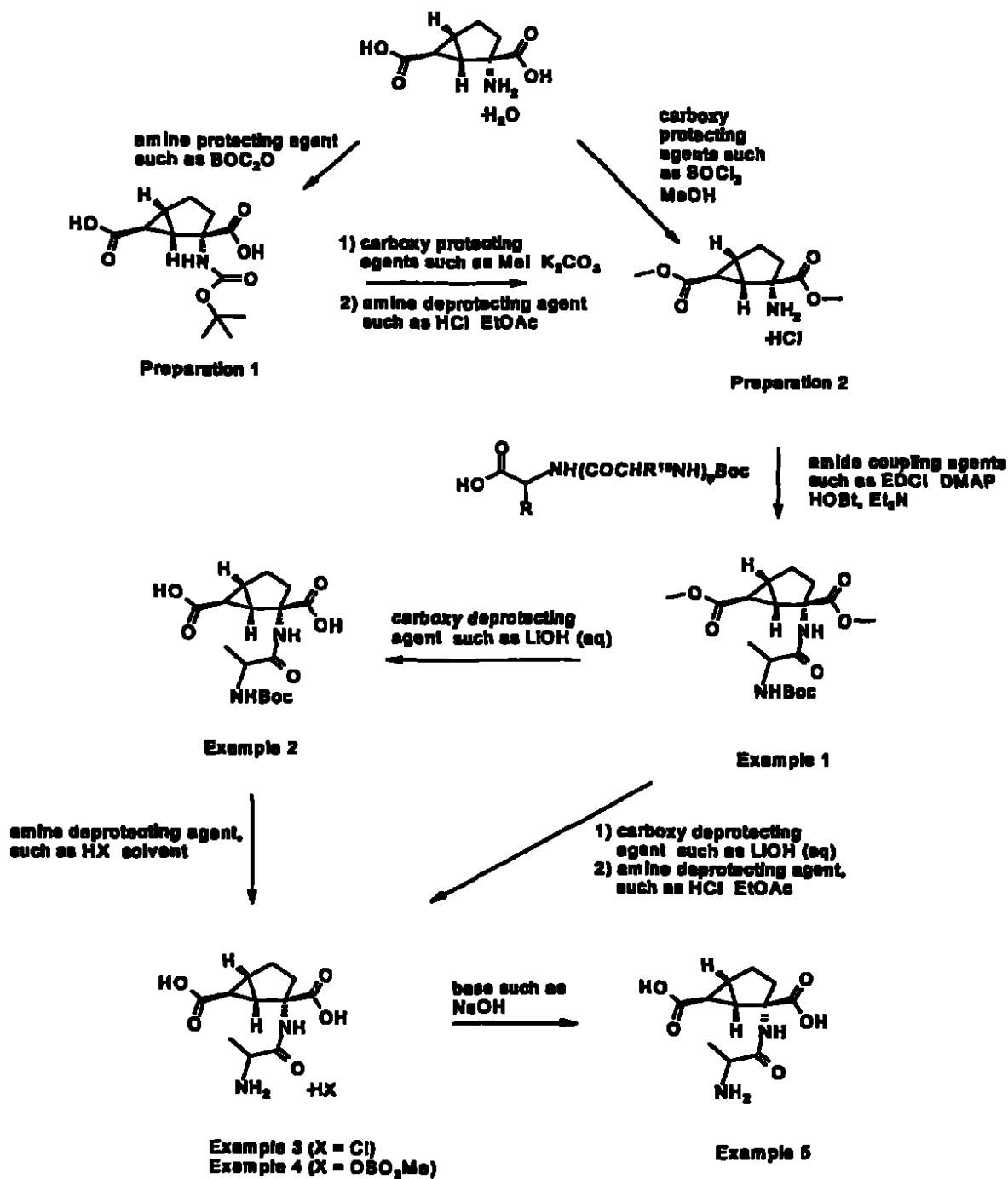
THF = tetrahydrofuran

TLC = thin layer chromatography

5

t-BOC = tert-butoxycarbonyl

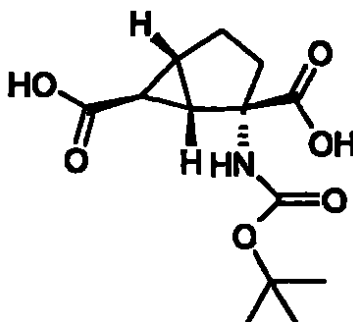
**Overview Scheme for Preparations
and Examples**



Preparation 1

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

5



A 1 L flask was charged with (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-amino-bicyclo[3 1 0]hexane-2,6-dicarboxylic acid monohydrate (24 4
10 g, 0 12 mol, 1 equiv), dioxane (200 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (52 4 g, 0 24 mol, 2 0 equiv) The suspension was vigorously stirred while 1*N* sodium hydroxide (420 mL, 3 5 equiv) was added The mixture was stirred for 2 days, then 2 0 more equiv of di-*tert*-butyl dicarbonate were added
15 and the reaction stirred for 3 additional days at room temperature After 5 total days of reaction, water (400 mL) was added to dissolve the salts The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 100 mL) and acidified to pH 2 with 6 *N* hydrochloric acid The acidic aqueous phase
20 was extracted with ethyl ether (6 x 200 mL) The combined ether extracts were washed with water (250 mL) and brine (250 mL) After drying over sodium sulfate, solvents were evaporated under vacuum to afford a foamy white solid (26 4 g)
25 77% Yield, mp 100-101 °C
[α]_D²⁵ = - 41 1 ° (c = 1 0, MeOH)

52

-30-

^1H NMR (Methanol- d_4) δ 4.98 (brs, 1H), 2.44 (dd, 1H, J = 6.2, 2.6 Hz), 2.19-1.92 (m, 4H), 1.62 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.29 (m, 1H)

^{13}C NMR (Methanol- d_4) δ 175.6, 175.2, 158.2, 60.1, 34.6,

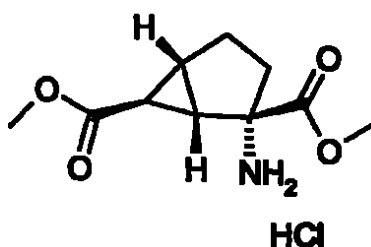
5 31.9, 28.4, 27.2, 25.6, 20.6

MS (Electrospray) 285.12

Preparation 2

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-Amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester hydrochloride

10



(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-tert-Butoxycarbonylamino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (20 g, 0.07 mol, 1.0 equiv) was dissolved in 210 ml of dry dimethylformamide and potassium carbonate (21.3 g, 0.154 mol, 2.2 equiv) was added at 0 °C under nitrogen. After 15 minutes, methyl iodide (17.6 ml, 0.28 mol, 4.0 equiv) was added. The reaction mixture was warmed up slowly and stirred at room temperature for 3h. Water (200 ml) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl ether (4 x 75 ml each). The combined organic phase was washed with cold water (4 x 50 ml), and the aqueous phase extracted again with ethyl ether (2 x 50 ml). After drying the organic phase over sodium sulfate and evaporating under vacuum, a foamy solid ((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-tert-butoxycarbonylamino-

15

20

25

-31-

bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid-2,6-dimethyl ester) was obtained (19.2 g, 87% yield)

This compound was diluted with 150 ml of a saturated solution of hydrogen chloride gas in ethyl acetate and the mixture vigorously stirred for 1 hour (a white precipitate appeared within 15 minutes). The solid was filtered, rinsed with ethyl ether and thoroughly dried under high vacuum.

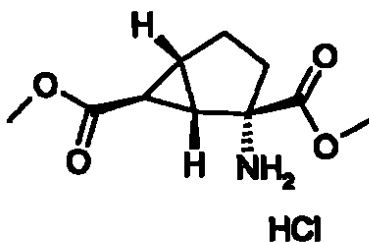
73% Yield, mp 193-194 °C

$[\alpha]_D^{25} = +22.2^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.31-2.04 (m, 6H), 1.57 (m, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (Methanol- d_4) δ 171.9, 170.2, 65.6, 52.8, 51.2, 32.4, 29.9, 28.5, 26.2, 20.7

15 **Alternative Synthesis of (1S,2S,5R,6S)-2-Amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester-hydrochloride**



20

Thionyl chloride (807 mL, 11.1 mol) was added to methanol (9.5 L) over a period of 1 h while maintaining the temperature between 2 - 20 °C. The solution was maintained for 30 min, then (1S,2S,5R,6S)-2-amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid monohydrate (1.61 kg, 7.92 mol) was added. The resulting solution was heated to 47 °C and maintained between 47 - 50 °C for 17 h. Approximately 7.3 L of methanol was then removed by vacuum distillation (47 - 50

-32-

°C, 240 - 275 mm Hg) The remaining methanol was removed by azeotropic distillation with t-butyl methyl ether (MTBE) at atmospheric pressure [added MTBE (10 L), removed 8.5 L, added MTBE (10 L), removed 8.5 L, added MTBE (8 L), removed 5.1 L] During the course of the distillations a white solid began to precipitate from the solution After completion of the distillations, MTBE (2 L) was added to the resulting slurry, and the slurry was cooled to 22 °C The solid was filtered, rinsed with MTBE (2 L) and dried under vacuum to afford 1.94 kg (98%) of the title compound as a white solid

Analysis Calculated for $C_{10}H_{16}NO_4Cl$ C, 48.10, H, 6.46, N, 5.61, Cl, 14.20 Found C, 47.88, H, 6.25, N, 5.57, Cl, 14.52

General Procedure for the coupling reaction of (1S,2S,5R,6S)-2-Amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester hydrochloride with N-BOC-(L)-aminoacids.

20

The starting dimethyl ester hydrochloride salt (1.0 equiv), the product of Example Preparation 2, was suspended in dry dichloromethane (0.1 M solution) under nitrogen The corresponding N-BOC-aminoacid (1.5 equiv), N-ethyl-N',N'-dimethylaminopropylcarbodiimide (EDC, 1.5 equiv) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT, 1.5 equiv) were added in one portion, followed by triethyl amine (1.0 equiv) via syringe and, finally, dimethylaminopyridine (DMAP, 0.1 equiv) The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then hydrolyzed by addition of 1N hydrochloric acid (20 ml / mmol) and diluted with methylene chloride (10 ml / mmol) The aqueous layer was extracted with methylene chloride (5

25

30

ml / mmol) and the combined organic layers washed twice with 1 N hydrochloric acid (10 ml / mmol), and finally with water and brine (10 ml / mmol each) After drying over sodium sulfate and evaporation under vacuum the crude residue was
5 purified by silica gel chromatography using the appropriate eluent (typically mixtures hexanes/ethyl acetate)

Alternative procedure for the coupling reaction of
(1S,2S,5R,6S)-2-Amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic
10 acid dimethyl ester hydrochloride with N-BOC-aminoacids.

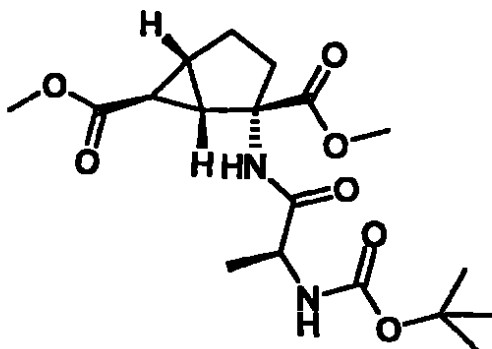
A solution of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1.1 equiv) in methylene chloride (4.0 M solution) was added to a mixture of Preparation 2 (1.0 equiv), triethylamine (1.0 equiv) and
15 N-t-butoxycarbonyl-L-alanine (1.1 equiv) in methylene chloride (1.0 M solution) over a period of approximately 1.5 h while stirring The resulting mixture was stirred for 1 - 12 h then filtered The filter cake (dicyclohexylurea) was rinsed with methylene chloride, and the filtrate was washed
20 with 0.1 M NaHCO₃ followed by 1.0 N hydrochloric acid The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford the title compound as an oil

56

-34-

Example 1

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-
Butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-
5 2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester



The starting dimethyl ester hydrochloride salt (1.0 equiv),
10 the product of Preparation 2, was suspended in dry
dichloromethane (0.1 M solution) under nitrogen. N-BOC-(L)-
alanine (1.5 equiv), N-ethyl-N',N'-
dimethylaminopropylcarbodiimide (EDC, 1.5 equiv) and 1-
hydroxybenzotriazole (HOBT, 1.5 equiv) were added in one
15 portion, followed by triethylamine (1.0 equiv) via syringe
and, finally, dimethylaminopyridine (DMAP, 0.1 equiv). The
reaction mixture was stirred overnight at room temperature,
then hydrolyzed by addition of 1N hydrochloric acid (20 ml /
mmol) and diluted with methylene chloride (10 ml / mmol).
20 The aqueous layer was extracted with methylene chloride (5
ml / mmol) and the combined organic layers washed twice with
1 N hydrochloric acid (10 ml / mmol), and finally with water
and brine (10 ml / mmol each). After drying over sodium
sulfate and evaporation under vacuum the crude residue was
25 purified by silica gel chromatography using mixtures of
hexanes/ethyl acetate.

50% Yield Foamy white solid mp 51-52 °C

$[\alpha]_D^{25} = -27.7$ (c = 0.52, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.28 (brs, 1H), 5.04 (brd, 1H, J = 7.6 Hz),
4.16 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.49 (dd, 1H, J =
5 13.9, 8.3 Hz), 2.42 (dd, 1H, J = 6.3, 2.8 Hz), 2.18-1.89 (m,
3H), 1.70 (t, 1H, J = 2.9 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, 3H, J
= 7.0 Hz), 1.19 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.8, 172.6, 172.6, 155.7, 80.2, 66.3,
52.6, 51.8, 49.5, 34.4, 32.0, 28.2, 28.1, 26.6, 21.1, 17.6

10

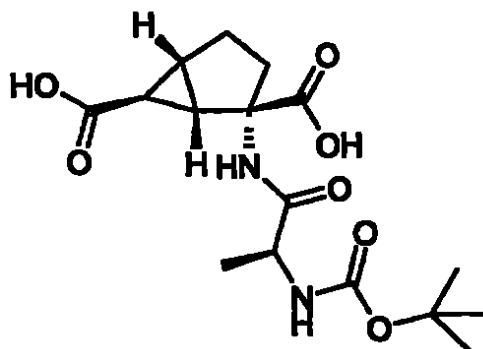
**Alternative Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-
Butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-
2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester**

15 A solution of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1.1 equiv) in
methylene chloride (4.0 M solution) was added to a mixture
of Example Preparation 2 (1.0 equiv), triethylamine (1.0
equiv) and N-t-butoxycarbonyl-L-alanine (1.1 equiv) in
methylene chloride (1.0 M solution) over a period of
20 approximately 1.5 h while stirring. The resulting mixture
was stirred for 1 - 12h then filtered. The filter cake
(dicyclohexylurea) was rinsed with methylene chloride, and
the filtrate was washed with 0.1 M NaHCO₃ followed by 1.0 N
hydrochloric acid. The organic phase was dried (Na₂SO₄),
25 filtered and concentrated to afford the title compound as an
oil

Example 2

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

5



A solution of 2 M NaOH (5.45 L, 10.9 mol) was added to a solution of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester (4.52 mol, crude) in THF (2.8 L). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 3 h then extracted with CH₂Cl₂ (2 x 3 L). Ethyl acetate (5 L) and tetrahydrofuran (3 L) were then added to the aqueous phase. While stirring, concentrated HCl (970 mL) was added to the mixture until the pH = 2. The organic phase was dried (MgSO₄) and filtered. The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate (5 L). The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and combined with the previous organic phase. The combined organics were concentrated to a soft solid. Ethyl acetate was then added, and the mixture was concentrated to a soft solid. Ethyl acetate (3.5 L) was again added. The mixture was concentrated until a freely flowing suspension was present. Heptane (1.8 L) was then added, and the slurry was stirred at ambient temperature for 15 h. The solid was filtered,

59

-37-

washed with heptane (3 L) then dried under vacuum to afford the title compound

Yield 136 kg (84%) as an approximate 85:15 mixture of rotamers as a white solid

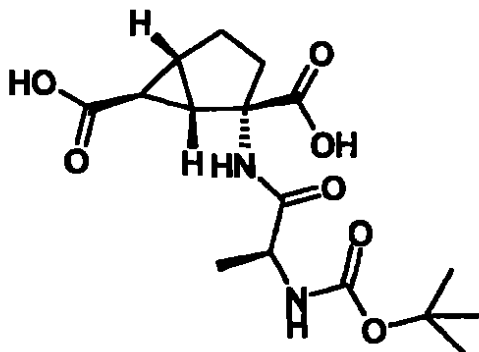
5 $[\alpha]_D^{25} -24.8$ (C1.0, MeOH)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 2 H), 8.40 (s, 0.85 H), 8.36 (s, 0.15 H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.85 H), 6.33 (br d, 0.15 H), 3.99 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 0.85 H), 3.84 (br m, 0.15 H), 2.18-2.13 (m, 2 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.82-1.75 (m, 2 H), 1.46 (br s, 0.85 H), 1.43 (br s, 0.15 H), 1.35 (s, 9 H), 1.23-1.15 (m, 1 H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (CD $_3$ OD) δ 176.4, 176.0 (2 C), 157.5, 80.5, 67.3 (minor rotamer), 67.2 (major rotamer), 50.9, 35.6, 32.8, 29.3, 28.7, 27.4, 22.1, 18.5

15 MS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$) 374.20, found 374.24 m/z

Alternative Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-*tert*-Butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid



A solution of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid monohydrate (85 g, 418 mmol) and MeOH (850 mL) was cooled to 10 °C. Thionyl

-38-

chloride (199 g, 1.67 mol) was added at a rate such that the temperature did not exceed 20 °C. The solution was then heated to 50 °C and stirred for 6 h. Upon completion of the reaction, the solution was cooled to room temperature and concentrated to approximately 170 mL total volume under reduced pressure at 20 - 30 °C. Water (850 mL) was added, and the pH of the solution was adjusted to approximately pH 2.0 with 1.0 N NaOH (300 mL). The solution was concentrated under reduced pressure until the temperature reached approximately 40 °C. Methylene chloride (850 mL) was then added, and the pH of the solution was adjusted to pH 8 with 1.0 N NaOH (180 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (425 mL). The combined organic phases containing the corresponding dimethyl ester were concentrated to approximately 425 mL total volume and held for further processing.

In a separate reaction vessel a solution of *N*-t-butoxycarbonyl-L-alanine (83.2 g, 439 mmol) and 4-methylmorpholine (44.4 g, 439 mmol) in CH₂Cl₂ (712 mL) was cooled to -5 - -10 °C. Isobutyl chloroformate (59.9 g, 439 mmol) was then added at rate such that the temperature did not exceed -5 °C. Upon completion of the addition, the solution was stirred for 15 min. Simultaneously, CH₂Cl₂ (20 mL) was added to the dimethyl ester solution previously prepared, and this solution was cooled to -5 °C. The dimethyl ester solution (445 mL) was then added to the isobutyl mixed anhydride mixture. The cooling bath was removed, and the corresponding mixture was stirred for 30 min. A solution of 1.0 N HCl (445 mL) was then added. The phases were separated, and the organic phase was washed with 1.0 N HCl (445 mL). The organic phase was concentrated to approximately 180 mL total volume. THF (450 mL) was then

- -

-

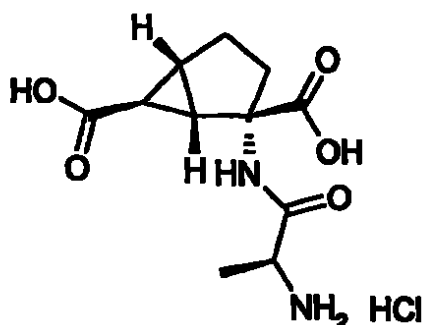
-

-39-

added, and the resulting solution was concentrated to approximately 180 mL total volume. To this solution was added 1.0 N NaOH (1.67 L, 1.67 mol). The resulting mixture was heated to 40 °C, stirred for 1.5 h then cooled to room temperature. Ethyl acetate (2.4 L) was added, and the pH of the aqueous phase was adjusted to pH 2.1 with concentrated HCl (150 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (800 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and washed with EtOAc (2 x 320 mL). The resulting solution was then concentrated to approximately 400 mL total volume. Ethyl acetate (800 mL) was added, and the solution was concentrated to 400 mL. This ethyl acetate addition/concentration was repeated again, then heptane (640 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 2 h, filtered and washed with a 2:1 mixture of heptane-ethyl acetate (2 x 320 mL) to afford 115.5 g (78% yield) of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid as a white solid.

Example 3

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride



62

-40-

To a solution of ethyl acetate (500 mL) was added HCl (79.0 g, 2.16 mol). The resulting HCl solution was then added to a slurry of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (100 g, 281 mmol) in ethyl acetate (500 mL) at a rate such that the temperature did not exceed 25 °C. The resulting mixture was stirred for 3.5 hours then filtered affording 82.6 g of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride as an amorphous, white solid. This white solid was then added to acetone (290 mL) and water (57 mL). The resulting mixture was heated to 48 - 52 °C, and water (6.4 mL) was added until all of the solid dissolved. Acetone (2.2 L) was added to the resulting solution over a period of approximately 1 h. When the addition of acetone began, the heating mantle was removed. After the addition was complete, the mixture was cooled to 0 - -10 °C and stirred for 4 h. The mixture was then filtered and washed with cold acetone (75 mL) affording (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride that was dried under vacuum at 40 °C to provide 76.6 g (93% yield) of the title compound as a white, crystalline solid.

72% Yield White crystalline solid mp >250 °C, dec

[α]_D²⁵ = - 7.80 (c = 1.0, MeOH)

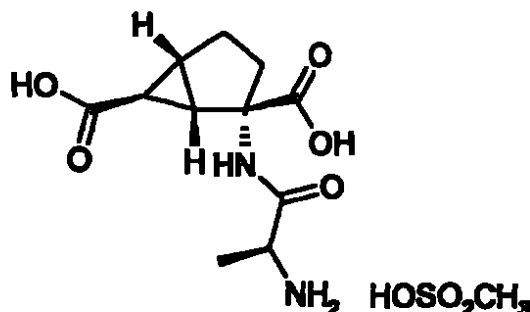
¹H NMR (Methanol-*d*₄) δ 3.96 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz), 2.47 (dd, 1H, *J* = 6.3, 2.7 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J* = 13.6, 8.2 Hz), 2.18-1.92 (m, 3H), 1.66 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 1.53 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.46-1.34 (m, 1H)

¹³C NMR (Methanol-*d*₄) δ 175.2, 174.7, 170.2, 66.4, 49.0, 36.6, 32.0, 28.5, 26.3, 21.2, 16.6

80% Yield White solid

Example 4

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-
5 propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid
methanesulfonate



10

A solution of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-tert-butoxycarbonylamino)-propionyl]amino-bicyclo[3 1 0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (1.07 g, 3.00 mmol), methanesulfonic acid (584 μ L, 9.00 mmol) and dioxane (10 mL) was stirred for
15 48 h. The mixture was filtered and dried to afford (1*S*, 2*S*, 5*R*, 6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3 1 0]hexane-2,6-dicarboxylic acid methane sulfonate as a crude, white, amorphous solid (1.05 g). A sample of this solid (1.0 g) was dissolved in MeOH (10 mL). The
20 solution was concentrated to 3.3 g total weight and seed crystals were added. Ethyl acetate (10 mL) was then added to the mixture over a period of 15 min. The mixture was stirred for 30 min, filtered and dried under vacuum to afford 830 mg of the title compound as a white, crystalline
25 solid.
Yield 78%

64

-42-

^1H NMR (CD_3OD) δ 3.96 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.45 (dd, $J = 6.4, 2.7$ Hz, 1 H), 2.38 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1 H), 2.20-2.08 (m, 1 H), 2.01-1.93 (m, 2 H), 1.67 (t, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.46-1.35 (m, 1 H)

5 ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 176.3, 175.7, 171.2, 67.4, 50.0, 39.5, 35.7, 33.1, 29.5, 27.4, 22.2, 17.6

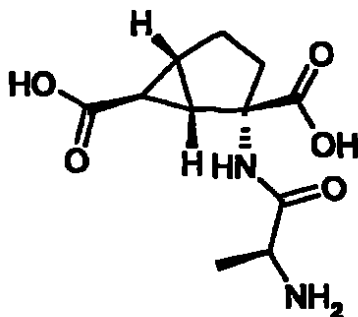
Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$ C, 40.90, H, 5.72, N, 7.95

Found C, 40.81, H, 5.69, N, 7.83

10

Example 5

Synthesis of (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid



15 (1*S*, 2*S*, 5*R*, 6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride (1.0 g, 3.42 mmol) was dissolved in water (1 mL), and 1.0 N NaOH (3.42 mL, 3.42 mmol) was added. The solution was maintained in the refrigerator for 24 h. The solution
20 remained clear. Acetone (2 mL) was added, and the solution was stored in the refrigerator for 16 h. A white solid precipitated out of solution, and mixture could not be stirred. Acetone (4 mL) was added, and the mixture was stirred at rt, then filtered and dried to afford 630 mg of
25 the title compound as a white crystalline solid which contained 2-4% NaCl

67

-43-

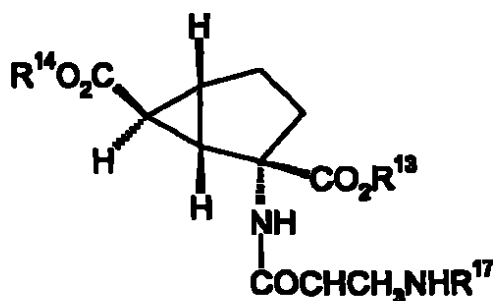
Yield 72%

^1H NMR (CD_3OD) δ 3.93 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.48 (dd, , $J = 6.6, 2.9$ Hz, 1 H), 2.32 (dd, , $J = 13.5, 8.4$ Hz, 1 H), 2.20-2.08 (m, 1 H), 2.01-1.90 (m, 2 H), 1.61 (t, , $J = 2.9$ Hz, 1 H), 1.51 (d, , $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.48-1.33 (m, 1 H) ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 176.9 (2 C), 171.1, 68.0, 50.1, 35.9, 33.2, 29.7, 27.3, 22.5, 17.6

-44-

CLAIMS

1. A compound of formula I



wherein

R^{13} , R^{14} and R^{17} are hydrogen,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

2 A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula I as claimed Claim 1 which is an acid-addition salt made with an acid which provides a pharmaceutically acceptable anion or, for a compound which contains an acidic moiety, which is a salt made with a base which provides a pharmaceutically acceptable anion

3 The pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula I as claimed in Claim 2 which is (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3 1 0]hexane-2,6-dicarboxylic acid hydrochloride salt

4 The pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula I as claimed in Claim 2 which is (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2'*S*)-(2'-Amino)-propionyl]amino-bicyclo[3 1 0]hexane-2,6-dicarboxylic acid methane sulfonate salt

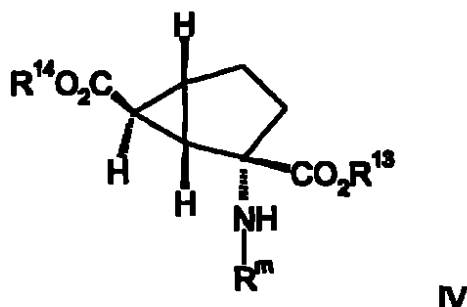
67

-45-

5 A pharmaceutical formulation comprising in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient, a compound of formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) as provided in any one of Claims 1 to 4

6 A process for preparing the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1 to 4 comprising

10 for a compound of formula I, deprotecting a compound of formula IV



where R^m is a nitrogen protecting group, and
15 R^{13} and R^{14} are carboxy protecting groups,

whereafter, for any of the above procedures, when a functional group is protected using a protecting group, removing the protecting group,

whereafter, for any of the above procedures, when a
20 pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula I is required, it is obtained by reacting the basic form of such a compound of formula I with an acid affording a physiologically acceptable counterion, or, for a compound of formula I which bears an acidic moiety, reacting the acidic
25 form of such a compound of formula I with a base which affords a pharmaceutically acceptable cation, or by any other conventional procedure

68

-46-

7 A method for affecting the cAMP-linked
metabotropic glutamate receptors in a patient, which
comprises administering to a patient requiring
5 modulated excitatory amino acid neurotransmission a
pharmaceutically-effective amount of a compound of any
one of Claims 1 to 4

8 A method of administering an effective amount
10 f a compound of formula II, where R¹³ and R¹⁴ are both
hydrogen (a di-acid), which comprises administering to
a patient requiring modulated excitatory amino acid
neurotransmission a pharmaceutically effective amount
of a compound of any one of Claims 1 to 4

15

9 A method for treating a neurological disorder
in a patient which comprises administering to the
patient in need of treatment thereof a
pharmaceutically-effective amount of a compound of any
20 one of Claims 1 to 4

10 The method of Claim 9 wherein said
neurological disorder is cerebral deficits subsequent
to cardiac bypass and grafting, cerebral ischemia,
25 spinal cord trauma, head trauma, Alzheimer's Disease,
Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis,
AIDS-induced dementia, perinatal hypoxia, hypoglycemic
neuronal damage, ocular damage and retinopathy,
cognitive disorders, idiopathic and drug-induced
30 Parkinson's Disease, muscular spasms, migraine
headaches, urinary incontinence, drug tolerance,
withdrawal, and cessation, smoking cessation, emesis,

-47-

brain edema, chronic pain, sleep disorders,
convulsions, Tourette's syndrome, attention deficit
disorder or tardive dyskinesia

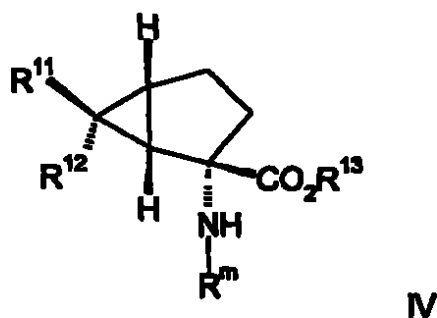
5 11 The method of Claim 10 wherein said
neurological disorder is drug tolerance, withdrawal,
and cessation or smoking cessation

10 12 A method for treating a psychiatric disorder
in a patient which comprises administering to the
patient in need of treatment thereof a
pharmaceutically-effective amount of a compound of any
one of Claims 1 to 4

15 13 The method of Claim 12 wherein said
psychiatric disorder is schizophrenia, anxiety and
related disorders, depression, bipolar disorders,
psychosis or obsessive compulsive disorders

20 14 The method of Claim 13 wherein said
psychiatric disorder is anxiety and related disorders

25 15 A compound of formula IV



OK

-48-

wherein R^m is a nitrogen protecting group,
 R^{11} is CO_2R^{14} and R^{12} is hydrogen or fluoro, or R^{11} is
hydrogen or fluoro and R^{12} is CO_2R^{14} , and

5 R^{13} and R^{14} are carboxy protecting groups

16 A compound of formula IV as claimed in Claim 21
wherein R^m is tert-butoxycarbonyl, R^{11} is CO_2R^{14} , R^{13} and R^{14}
are both methyl, and R^{12} is hydrogen

10

17 A compound of formula I, or a pharmaceutically
acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1
to 4 for use as a pharmaceutical

15

18 Use of a compound of formula I, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for treating neurological or
psychiatric disorders

20

19. A novel compound of formula I substantially as
hereinbefore described with reference to any of the
Examples

25

20 A method for affecting the CAMP-linked
metabotropic glutamate receptors in a mammal, which
comprises administering to a mammal requiring modulated
excitatory amino acid neurotransmission a pharmaceutically
effective amount of a compound of formula I substantially as
hereinbefore described with reference to any of the

30 Examples

-- --

71

-49-

21 A process for preparing a novel compound of formula I substantially as hereinbefore described with reference to any of the Examples

22

Profármacos de aminoácidos excitadores

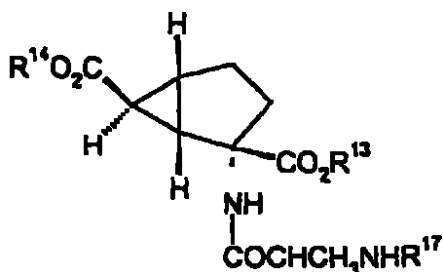
La presente invencion se refiere a profarmacos de aminoácidos excitadores sinteticos (y a sus sales farmaceuticamente aceptables) y a procedimientos para su preparacion. La invención se refiere ademas a procedimientos de uso, y a composiciones farmaceuticas que comprenden los compuestos para el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiatricos.

El tratamiento de los trastornos neurologicos o psiquiatricos, tales como los trastornos de ansiedad, se han asociado a la activación selectiva de los receptores de aminoacidos excitadores metabotrópicos tales como el ácido (+)-2-aminobiciclo[3,1,0]-hexano-2,6-dicarboxilico, tambien conocido como LY354740, el cual se describe en la patente de Estados Unidos n° 5 750 566 (la patente '566) expedida el 12 de mayo de 1998, que es un agonista del receptor MGLUR2 activo, CNS Drug Reviews, 5, paginas 1 a 12 (1999).

La presente invención proporciona una forma de profarmaco del LY354740, la cual mejora la potencia *in vivo* del LY354740, produciendo una exposicion oral superior del compuesto padre. Ademas, cuando se administran los compuestos de la presente invencion, no se detecta un nivel en circulación de profármaco con una alta bioconversión *in vitro* a la molecula padre. Además los profármacos peptidicos son estables en todos los intervalos de pH y son no toxicos. Los compuestos de la presente invencion representan el mejor intento para el mantenimiento de una seguridad y eficacia similar a la de LY354740 en humanos con biodisponibilidad oral aumentada. El estudio clinico previo con el clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)-propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilico, el compuesto de la presente invención, ha mostrado un potencial oral mejorado en gran medida en el tratamiento de

la ansiedad sin los problemas asociados de toxicidad, inestabilidad a los intervalos de pH deseados y baja conversión *in vivo*

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



5

en la que

R^{13} , R^{14} y R^{17} son hidrogeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 10 Se ha encontrado que los compuestos de la invención son profármacos útiles para el LY354740 un agonista selectivo de los receptores de glutamato metabotrópico y son por tanto útiles en el tratamiento farmacéutico de enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedades neurológicas, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas y como agentes antipsicóticos, ansiolíticos, abandono de drogas,
- 15 antidepresivos, anticonvulsivos, analgésicos y antieméticos

- Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) contienen al menos cuatro átomos de carbono asimétricos, estando tres en el anillo del ciclopropano y estando uno en el carbono α del grupo aminoácido. De acuerdo con esto los compuestos de la invención pueden existir en y estar aislados en una forma enantioméricamente pura, en
- 20 forma racémica o en una mezcla diastereoisomérica

El resto aminoácido presenta preferiblemente la configuración del aminoácido

natural, es decir, la configuración L respecto al aldehído D-glicerol

La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I. Estas sales pueden existir junto con la parte ácida o básica de la molécula y pueden existir como sales de adición de ácido, de amonio primario, secundario, terciario o cuaternario, de metal alcalino o de metal alcalinoterreo. Por lo general las sales de adición de ácido se preparan mediante la reacción de un ácido con un compuesto de fórmula I. Las sales de metal alcalino y de metal alcalinoterreo se preparan por lo general mediante la reacción de la forma de hidróxido de la sal metálica deseada con un compuesto de fórmula I.

10 Algunas sales particulares proporcionan ciertas ventajas de formulación debido a su forma cristalina. Las formas no cristalinas de los compuestos pueden ser amorfas e higroscópicas. Las formas cristalinas de los compuestos farmacéuticos son a veces más deseables debido a que no son amorfas.

Una sal farmacéuticamente aceptable particular del péptido de fórmula I es la sal clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)-propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico.

Otra sal farmacéuticamente aceptable particular del péptido de fórmula I es la sal metanosulfonato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico.

20 Los ácidos empleados comúnmente para formar las mencionadas sales incluyen los ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, glicólico, maléico, hidroximaléico, fumarico, málico, tartárico, cítrico, salicílico, o-acetoxibenzoico, u sulfónicos orgánicos, 2-hidroxietanosulfónico, toluen-*p*-sulfónico, metanosulfónico o naftalen-2-sulfónico.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invencion. Estas pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otros, como por ejemplo las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

Se ha mostrado que una variedad de funciones fisiológicas son objeto de influencia por parte de una estimulación excesiva o inapropiada de la transmisión por aminoácidos excitadores. Se cree que los compuestos de fórmula I de la presente invencion presentan la capacidad de tratar una variedad de trastornos neurológicos en mamíferos asociados con esta afección, incluyendo el trastorno neurológico agudo, tal como los déficits cerebrales posteriores a cirugía con derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma encefálico, hipoxia perinatal, parada cardíaca y daño neuronal hipoglucémico. Se cree que los compuestos de fórmula I presentan la capacidad de tratar una variedad de trastornos neurológicos crónicos, tales como la enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por el SIDA, daño ocular y retinopatía, trastornos cognitivos y Parkinson inducido por fármacos e idiopático. La presente invencion también proporciona procedimientos para el tratamiento de estos trastornos que comprenden la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula I de la presente invencion tratan una variedad de otros trastornos neurológicos en pacientes que están asociados con la disfunción del glutamato, incluyendo espasmos musculares, convulsiones, cefaleas de migraña, incontinencia urinaria, dolor, trastorno disfórico premenstrual (PDD), psicosis (tal como

esquizofrenia), tolerancia y abandono de drogas (tales como la nicotina, opiáceos y benzodiazepinas), ansiedad y trastornos relacionados, emesis, edema cerebral, dolor crónico y disquinesia tardía. Los compuestos de fórmula I son también útiles como agentes antidepresivos y analgésicos. Por lo tanto, la presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de estos trastornos que comprenden la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

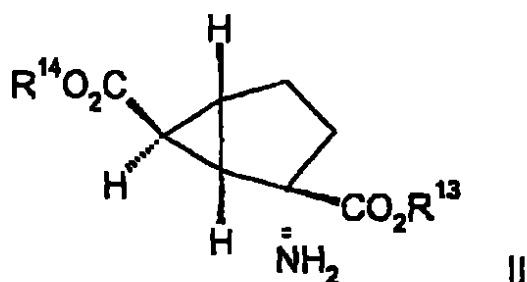
Un compuesto de fórmula I puede prepararse a partir de un procedimiento que es análogo a uno conocido en la técnica química para la producción de compuestos heterocíclicos estructuralmente análogos o por un procedimiento nuevo descrito en el presente documento. Los mencionados procedimientos e intermedios útiles para la preparación de un compuesto de fórmula I, tal como se definió anteriormente, se proporcionan como aspectos adicionales de la invención y son ilustrados por los siguientes procedimientos en los que, a menos que se especifique otra cosa, los significados de los radicales genéricos son como se definieron anteriormente.

(A) Para un compuesto de fórmula I en el que R^{13} , R^{14} y R^{17} son hidrógeno (un diácido), desprotección del grupo amino de un compuesto de fórmula I,

en la que R^{17} es *tert*-butoxicarbonilo o un grupo protector de nitrógeno, con un ácido tal como se describe en los procedimientos generales para los ejemplos 3 y 4.

(B) Para un compuesto de fórmula I en el que R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno (un diácido), desprotección de un compuesto de fórmula I en la que R^{13} y R^{14} no son ambos hidrógeno tal como se describe en el esquema 2.

(C) Para un compuesto de fórmula I en la que R^{13} y R^{14} no son ambos hidrógeno, amidación de un compuesto de fórmula II.



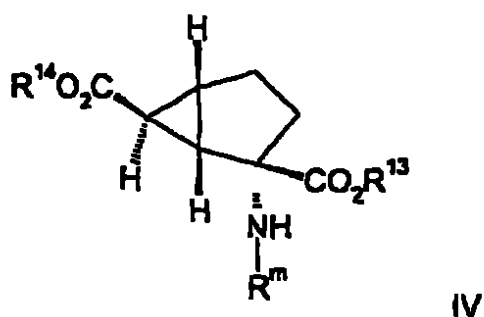
con un aminoácido correspondiente de fórmula III,



en la que p es 0 o cualquier número entero entre 1 y 10, y R^{17} es *tert*-butoxicarbonilo o un grupo protector de nitrógeno tal como se describe en el procedimiento general para el ejemplo 1

(D) Para un compuesto de fórmula II en el que R^{13} y R^{14} no son hidrógeno, en la que R^{13} y R^{14} pueden ser un grupo éster protector de carboxi (un diéster), esterificación de un compuesto de fórmula II, en la que R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno (un diácido)

(E) Para un compuesto de fórmula II en la que R^{13} y R^{14} no son hidrógeno (un diéster), desprotección de un compuesto de fórmula IV



en la que R^m es un grupo protector de nitrógeno, tal como se describe en la preparación

(F) Para un compuesto de fórmula II en la que R^{13} y R^{14} no son ambos

hidrogeno (un diester), esterificación de un compuesto de fórmula IV, tal como se describe en la preparación 2

(G) Para un compuesto de fórmula IV en la que R^{13} y R^{14} son ambos hidrogeno (un diacido), protección del grupo amino de un compuesto de fórmula II tal como se describe en la preparación 1

El termino "grupo protector de nitrogeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos que se pretende protejan o bloqueen el grupo nitrogeno frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. La elección del grupo protector de nitrogeno adecuado a emplear dependera de las condiciones que se emplearan en las consiguientes etapas de reacción en las que se requiera la protección, tal como es bien conocido por un especialista en la técnica. Los grupos protectores de nitrogeno comunmente empleados los describen T W Greene y P G M Wuts en *Protective Groups In Organic Synthesis* (Grupos protectores en síntesis organica), 2ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York (1991))

El termino "grupo protector de carboxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a uno de los derivados de ester del grupo ácido carboxilico comunmente empleados para bloquear o proteger el grupo ácido carboxilico mientras se lleven a cabo reacciones sobre otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos particulares son, por ejemplo, metilo, etilo, *terc*-butilo, bencilo, metoximetilo, trimetilsililo y similares. Se pueden encontrar más ejemplos de los mencionados grupos en T W Greene y P G M Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York (1999)). El ester se descompone empleando un procedimiento convencional que no afecte a otra parte de la molecula.

Posteriormente, para cualquiera de los anteriores procedimientos, cuando se requiera una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, esta se

obtiene haciendo reaccionar el ácido de fórmula I con una base fisiológicamente aceptable o haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional

El término "alquilo C₁-C₁₀" representa una cadena de alquilo lineal, ramificada o
5 cíclica, que presenta de uno a diez átomos de carbono

El término "alqueno C₂-C₁₀" representa cadenas de alquilo no saturadas lineales o ramificadas que presentan de dos a diez átomos de carbono y que presentan uno o más dobles enlaces carbono-carbono, tales como, dienos y trienos. Este grupo también incluye isómeros E y Z

10 El término "arilo" representa grupos tales como fenilo, fenilo sustituido, y naftilo. El término "arilalquilo" representa un grupo alquilo C₁-C₄ que porta uno o más grupos arilo

El término "afecta" se refiere a un compuesto de fórmula I que actúa como un agonista en un receptor de aminoácido excitador. El término "receptor de aminoácido
15 excitador" se refiere a un receptor de glutamato metabotrópico, un receptor que está acoplado a efectores celulares mediante proteínas de unión a GTP. El término "receptor de glutamato metabotrópico unido a cAMP" se refiere a un receptor metabotrópico que está acoplado para la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa.

El término "trastorno neurológico" se refiere a afecciones neurodegenerativas
20 tanto agudas como crónicas, incluyendo los déficits cerebrales posteriores a cirugía con derivación cardíaca e injerto, isquemia cerebral (por ejemplo apoplejía resultante de la parada cardíaca), trauma de la médula espinal, trauma encefálico, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por el SIDA, hipoxia perinatal, daño neurológico hipoglucémico, daño ocular y retinopatía,
25 trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos. Este

termino tambien incluye otras afecciones neurológicas que son provocadas por la disfunción del glutamato, incluyendo espasmos musculares, cefaleas migraña, incontinencia urinaria, tolerancia, abstinencia y abandono de drogas (tal como opiáceos, bencenodiazepinas, nicotina, cocaína o etanol), dejar de fumar, emesis, edema cerebral, dolor crónico, trastornos del sueño, convulsiones, síndrome de Tourette, trastorno de la falta de atención y disquinesia tardía

El término "trastorno psiquiátrico" se refiere a afecciones psiquiátricas tanto agudas como crónicas, incluyendo esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados (por ejemplo ataque de pánico y trastornos cardiovasculares relacionados con el estrés), depresión, trastorno bipolar, psicosis y trastornos obsesivos-compulsivos

Un aspecto particular de la presente invención incluye un procedimiento para influir sobre los receptores de glutamato metabotrópico unido a cAMP en un paciente, el cual comprende la administración a un paciente que requiere la transmisión neurológica modulada de aminoácidos excitadores de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I

Otro aspecto particular de la presente invención incluye un procedimiento de administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula II, en la que R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno (un diácido), el cual comprende la administración a un paciente que requiere la transmisión neurológica modulada de aminoácidos excitadores de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I

Otro aspecto particular de la presente invención incluye un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un paciente que comprende la administración al paciente en necesidad de tratamiento de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I

Otro aspecto particular de la presente invención incluye un procedimiento para

el tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que comprende la administración al paciente en necesidad de tratamiento del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I

Un procedimiento preferido para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un paciente comprende la administración al paciente en necesidad del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, en el que el mencionado trastorno psiquiátrico es la esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados, depresión, trastornos dipolares, psicosis y trastornos obsesivo-compulsivos

10 Un procedimiento preferido para el tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente comprende la administración al paciente en necesidad del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, en el que el mencionado trastorno neurológico es déficit cerebral posterior a la cirugía con derivación cardíaca e injerto, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma encefálico, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral

15 amiotrófica, demencia inducida por el SIDA, hipoxia perinatal, daño neurológico hipoglucémico, daño ocular y retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares, cefaleas de migraña, incontinencia urinaria, tolerancia, abstinencia y abandono de drogas, dejar de

20 fumar, emesis, edema cerebral, dolor crónico, trastornos del sueño, convulsiones, síndrome de Tourette, trastorno de la falta de atención y disquinesia tardía.

Un procedimiento más preferido para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un paciente comprende la administración al paciente en necesidad del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, en el que el

25 mencionado trastorno psiquiátrico es la ansiedad y los trastornos relacionados

Un procedimiento mas preferido para el tratamiento de un trastorno neurologico en un paciente comprende la administracion al paciente en necesidad del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, en el que el mencionado trastorno neurológico es la tolerancia, abstinencia, y abandono de drogas, o
5 dejar de fumar

Un aspecto adicional de la presente invencion es un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento

Otro aspecto de la presente invencion incluye el uso de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un
10 medicamento para el tratamiento de trastornos neurologicos o psiquiatricos

Tal como se usa en el presente documento el termino "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, tras la administración de la dosis unica o multiple al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnosis o tratamiento

15 Se puede determinar fácilmente una cantidad efectiva por parte del facultativo encargado, como un especialista en la tecnica, mediante el uso de tecnicas conocidas y mediante la observacion de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas En la determinacion de la cantidad o dosis efectiva del compuesto administrado se considera un numero de factores por parte del facultativo encargado, incluyendo, pero sin
20 limitarse a estos la especie de mamífero, su tamaño, edad, y salud general, la enfermedad especifica involucrada, el grado de o el desarrollo o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparacion administrada, el regimen de dosis seleccionado, el uso de medicación concomitante, y
25 otras circunstancias relevantes Por ejemplo, una dosis diaria típica puede contener de

aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg del ingrediente activo. Los compuestos se pueden administrar por una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. De forma alternativa, el compuesto se puede administrar por infusión continua.

5 Tal como se usa en el presente documento el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ratón, conejillo de indias, rata, perro o humano. Se entiende que el paciente preferido es un humano.

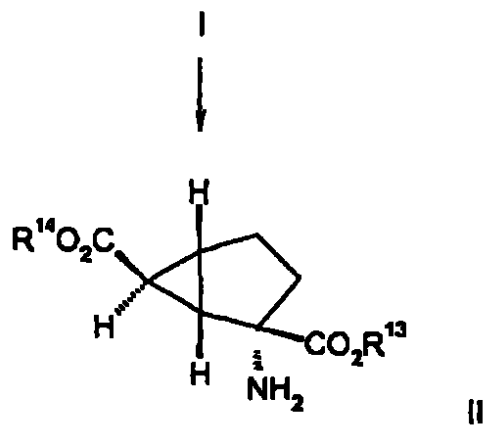
El término "tratamiento" (o "tratar"), tal como se usa en el presente documento, incluye su significado generalmente aceptado, el cual comprende la prohibición, prevención, restricción y ralentización, detención o revertir la progresión de un síntoma resultante. Como tal, los procedimientos de la presente invención comprenden tanto la administración terapéutica como profiláctica.

Si no estuviesen comercialmente disponibles, los materiales de partida necesarios para los anteriores procedimientos se pueden preparar a partir de procedimientos que se seleccionan entre técnicas convencionales de la química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, y los procedimientos descritos en los ejemplos, incluyendo procedimientos nuevos.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento de administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula II, en la que R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno (un diácido), el cual comprende la administración a un paciente que requiere la transmisión neurológica modulada de aminoácidos excitadores de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se transforman mediante procesos enzimáticos o hidrolíticos in vivo, para formar compuestos de fórmula II, en la que R^{13} y R^{14} son

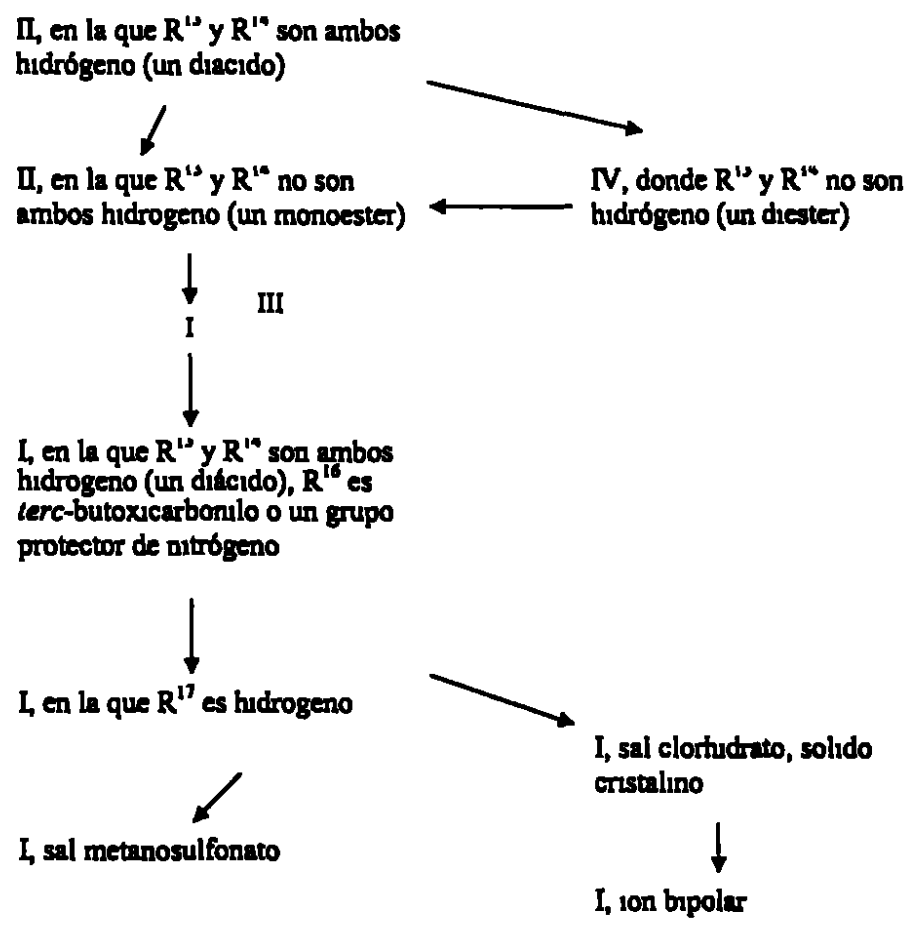
ambos hidrogeno (un diácido), tal como se muestra en el esquema 1 siguiente



Esquema 1 conversion *in vivo*

- 5 En particular, se puede preparar una forma cristalina de un compuesto de formula I de acuerdo con la ruta descrita por el esquema 2 siguiente, en donde cada uno de R^{13} y R^{14} respectivamente, representa un valor definido para los grupos R^{13} y R^{14} . El procedimiento descrito en el esquema 2 es un procedimiento de síntesis para la preparación de una forma sal clorhidrato cristalina de un compuesto de formula I y una
- 10 forma sal metanosulfonato de un compuesto de formula I

95



Esquema 2 Procedimiento para la preparacion de una sal particular

En el esquema 2 anterior, el monohidrato de formula II, en la que R¹³ y R¹⁴ son
 5 ambos hidrógeno (un diácido), se trata con cloruro de tionilo y metanol dando lugar al
 diester correspondiente de fórmula II. De forma alternativa el acido clorhidrico
 catalitico se puede emplear en lugar del cloruro de tionilo. El diester, de fórmula II, se
 forma la amida correspondiente con un compuesto de formula III empleando la
 dicitclohexilcarbodiimida (DCC), el 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 10 (EDCI) o el cloroformato de isobutilo como un agente de acoplamiento para dar un
 compuesto de peptidilo diester protegido de fórmula I. Esta transformacion podria

tambien conseguirse empleando el cloruro de acido o mediante el empleo de una variedad de otros reactivos de acoplamiento de peptidos, por ejemplo, clorofosfato de difenilo y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

La hidrólisis del compuesto de peptidilo diéster protegido de formula I con una base adecuada tal como hidroxido de litio o hidroxido de sodio en THF da lugar al compuesto de peptidilo diácido protegido de formula I, en la que R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno (un diácido) El compuesto de peptidilo diácido protegido de formula I se puede desproteger con un acido mineral u organico en un disolvente adecuado Las mencionadas condiciones pueden producir la sal de acido correspondiente del compuesto de peptidilo diácido de formula I como un sólido amorfo o, directamente, un solido cristalino En el caso de un solido amorfo, puede tener lugar la cristalización consiguiente a partir de disolventes adecuados Por ejemplo, un compuesto de peptidilo diácido protegido de fórmula I cuando se trata con cloruro de hidrogeno gas en acetato de etilo proporciona la sal clorhidrato desprotegida como un solido amorfo El compuesto de clorhidrato amorfo puede cristalizarse entonces a partir de acetona y agua para dar lugar al compuesto de sal clorhidrato cristalino de fórmula I En el caso de un solido cristalino que se forma directamente, la filtración de la mezcla de reacción puede dar la sal cristalina Se obtiene el compuesto bipolar de formula I mediante el tratamiento de la sal clorhidrato cristalina de formula I con hidróxido de sodio Se apreciará por parte de un especialista en la tecnica que se puede preparar un compuesto de fórmula I en un procedimiento en el que no se auslen los intermedios indicados

La capacidad de los compuestos para modular la función del receptor de glutamato metabotropico puede demostrarse mediante el analisis de su capacidad para

influir bien en la producción de cAMP (mGluR 2, 3, 4, 6, 7 u 8) o bien en la hidrólisis fosfoinositida (mGluR 1 ó 5) en células que expresan estos subtipos de receptor de glutamato metabotrópico humanos individuales (mGluR) (D D Schoepp, y col, *Neuropharmacol*, 1996, 35, 1661-1672 y 1997, 36, 1 – 11)

- 5 La capacidad de los compuestos de fórmula I para tratar la ansiedad o un trastorno relacionado puede demostrarse empleando los modelos de ansiedad de sobresalto potenciado con angustia y de laberinto plus elevado descritos respectivamente por Davis en *Psychopharmacology*, 62 1, 1979 y Lister, *Psychopharmacol*, 92 180 – 185, 1987

10

Unión al receptor *in vitro*

- Para estudiar la capacidad de actuar sobre la unión al receptor de los compuestos de la presente invención en comparación con el LY354740, se determina el desplazamiento de un ligando marcado isotópicamente antagonista del mGluR2 de alta
15 afinidad [³H]LY341495 en membranas celulares de mGluR2 humano, mGluR3 humano, y tejidos de cerebro de rata nativos (Véanse, Ornstein P L, Arnold M B, Bleisch T J, Wright R A, Wheeler W J, y Schoepp D D, [³H]LY341495, un ligando marcado isotópicamente muy potente, selectivo y nuevo para el marcado de los receptores metabotrópicos del grupo II *Bioorg Med Chem Lett* 8 1919 – 1922
20 (1998), y Johnson B G, Wright R A, Arnold M B, Wheeler W J, Ornstein P L, y Schoepp D D, [³H]LY341495 como un nuevo ligando antagonista de filtración rápida marcado isotópicamente para los receptores metabotrópicos del grupo II caracterización de la unión a membranas de células que expresan el subtipo del receptor mGlu *Neuropharmacology* 38 1519 – 1529 (1999))

- 25 Tal como se muestra en la tabla 1 siguiente, el LY354740 desplazó la unión de

[³H]LY341495 a membranas de cerebro anterior de rata con una potencia similar a la observada en los receptores recombinantes humanos. Por el contrario, el compuesto de fórmula I no desplazaba de forma apreciable la unión [³H]LY341495 a membranas de cerebro anterior de rata a una concentración hasta 10 000 nM.

5

Tabla 1 Comparación de unión al receptor de compuestos de la presente invención con LY354740		
	Desplazamiento de la unión ³ H-LY341495 (K _i , nM) (media ± E.T., N = 3)	
Preparación del receptor	LY354740	Fórmula I
mGluR2 humano	84,7 ± 11,1	> 10 000
mGluR3 humano	125,6 ± 4,8	> 10 000
Cerebro anterior de rata	80,0 ± 7,3	> 10 000

Acciones *in vivo* en el modelo de ansiedad de sobresalto potenciado con angustia en rata

10 Para el estudio de las potencias orales de los compuestos de la presente invención en comparación con el LY354740 en un modelo animal terapéutico unido al receptor mGlu2/3, se llevaron a cabo estudios en el ensayo de sobresalto potenciado con angustia en ratas. Se escoge específicamente este modelo ya que es altamente sensible a los agonistas de mGlu2/3 tal como el LY354740 y compuestos de la presente invención.

15 (véase, Helton D. R., Tizzano J. P., Monn J. A., Schoepp D. D., y Kallman M. J., “Anxiolytic and side-effect profile of LY354740: A potent, high selective, orally active agonist for group II metabotropic glutamate receptors” (Ansiolíticos y perfil de efectos

92
29

secundarios del LY354740 un agonista potente, altamente selectivo, oralmente activo para los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II), *J Pharmacol Exp Ther* 284 651 – 660 (1998)) Para verificar que las acciones de un compuesto de fórmula I en este modelo eran mediadas por el receptor mGlu2/3, tal como se ha mostrado

5 previamente para el LY354740 (véase, Tizzano, J P, Griffey K I, Ornstein P L, Monn J A, y Schoepp D D, Actions of mGlu receptor agonists on fear-conditioning versus fear-expression in rats (Acciones de los agonistas del receptor mGlu sobre el condicionamiento de angustia frente a la expresión de angustia en ratas), *Neuropharmacology*, 38 A45 (#144) (1999)), también se determina la capacidad del

10 LY341495 (un antagonista del receptor mGlu2/3) (véase, Kingston A E, Ornstein P L, Wright R A, Johnson B G, Mayne N G, Burnett J P, Belagaje R, Wu S, y Schoepp D D, el LY341495 es un antagonista potente y selectivo en cantidades nanomolares para los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II, *Neuropharmacology*, 37 1 – 12 (1998)) para bloquear la supresión mediada por el

15 compuesto del sobresalto potenciado con angustia. Como un control positivo en cada experimento se emplea el diazepam (0,6 mg/kg, intraperitoneal) Todos los experimentos se llevaron a cabo en ratas alimentadas

En el modelo de sobresalto potenciado con angustia, se expusieron los animales a un estímulo neutro tal como la luz (estímulo condicionado) con un estímulo adverso tal

20 como un choque (estímulo no condicionado) Tras el acondicionamiento, cuando se presenta a los animales un estímulo acústico ruidoso, surgen respuestas de sobresalto mayores cuando el estímulo de sobresalto está precedido por el de la luz

El diazepam y el clorhidrato de buspirona, los cuales son ansiolíticos clínicamente probados, son efectivos en la reducción de la angustia (respuesta de

25 sobresalto incrementada) asociada con la presentación de la luz en el modelo de

sobresalto potenciado con angustia, y en la reducción de la angustia de espacios abiertos en el modelo de laberinto plus elevado

Se consiguen ratas Long Evans macho (180 – 400 mg) o ratones NIH Swiss macho (18 – 35 g) de Harlan Sprague-Dawley, Cumberland, IN, Estados Unidos y se
5 aclimatan al menos tres días antes del ensayo. Se alojan los animales a $23 \pm 2^\circ \text{C}$ (humedad relativa de un 30% a un 70%) y se les facilita pienso Rodent certificado por Purina y agua a voluntad. La fotoperiodicidad fue de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, con el comienzo de la oscuridad aproximadamente a las 18 00 horas.

Los compuestos de ensayo se disolvieron en un vehículo de agua purificada y se
10 neutralizaron con NaOH 5 N hasta un pH de 7 a 8 cuando sea posible. Se suspende diazepam (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) en agua purificada mediante la adición gota a gota de Tween 80. Los animales de control recibieron el vehículo respectivo.

Se emplearon cámaras SL-LAB (San Diego Instruments, San Diego, CA) para
15 las sesiones de acondicionamiento y para la producción y registro de las respuestas de sobresalto. Se emplea un procedimiento de acondicionamiento clásico para dar lugar a la potenciación de las respuestas de sobresalto. Brevemente, en los dos primeros días, se colocan las ratas en cámaras de sobresalto oscuras en las que se instalaron rejillas de choque. Tras un período de aclimatación de 5 minutos, cada rata recibió un choque
20 eléctrico de 1 mA (500 ms) precedido de una segunda presentación de luz de 5 segundos (15 vatios), la cual permaneció conectada durante la duración del choque. Se realizaron diez presentaciones de luz y choque en cada sesión de acondicionamiento, se alimentaron de por sonda oral las ratas con una solución de compuesto de ensayo en agua y se llevaron a cabo las sesiones de ensayo de sobresalto. Se presentó un bloque de
25 10 presentaciones consecutivas de estímulos de sobresalto acústicos (110 dB, no

emparejados con la luz) al comienzo de la sesión con el fin de minimizar las influencias de la fase rápida inicial para habituarse los estímulos. Esto fue seguido de 20 ensayos alternos de ruido solo o ruido precedido de luz. Excluyendo el bloque de ensayo inicial, se promediaron las amplitudes de respuesta de sobresalto para cada tipo de ensayo (ruido solo frente a luz + ruido) para cada rata a lo largo de toda la sesión de ensayo.

Tal como se muestra en la primera línea de la tabla 2 a continuación, cuando se administran de forma oral a ratas alimentadas, los compuestos de la presente invención son activos en el ensayo de sobresalto potenciado con angustia en ratas a dosis 300 veces inferiores en comparación con el LY354740. Si estos datos de modelo animal in vivo predicen directamente las respuestas de ansiedad humana, los compuestos de la presente invención producirían efectos ansiolíticos en humanos a dosis 300 veces inferiores que el compuesto padre. Además la capacidad para producir una duración superior a dosis inferiores en comparación con el compuesto padre puede permitir la dosificación una vez al día, frente a la dosificación de dos veces al día.

15

Exposición *in vivo* medida por la concentración en plasma de rata

Para estudiar la exposición *in vivo* del LY354740 tras la dosificación oral de los compuestos de la presente invención en comparación con el LY354740, se llevaron a cabo estudios que miden las concentraciones en plasma del LY354740 en ratas.

Se consiguieron 344 ratas Mature Fischer macho (190 – 270 gramos) de Harlan Sprague-Dawley, Cumberland, IN, Estados Unidos y se aclimataron en el estudio alojándolas durante 3 días. En el día 4 se disuelven los compuestos de ensayo en agua tamponada (1 mg/ml = compuesto de ensayo / dihidrogenofosfato de potasio 20 mM, pH = 2) y se administran oralmente como una dosis de 5 mg/kg única. Se toman muestras de sangre a través del seno orbital o por punción cardíaca (último momento) a

25

92

0,5 y 1 hora o, de forma alternativa, a 1 y 3 horas Se almacenan las muestras de plasma a -20° C en presencia de fluoruro de fenilmetilsulfonilo, un inhibidor de la proteasa, previamente al análisis Las muestras de plasma y los compuestos patrones internos se trataron previamente mediante extracción en fase sólida (soporte SAX, metanol / agua / acido acético diluido) Tal como se muestra en la segunda linea de la tabla 2, a 5 continuacion, las concentraciones en plasma (ng/ml) de LY354740 para cada compuesto de ensayo se determinaron por CL / EM / EM y se presentaron como una suma de las concentraciones a 0,5 y 1 horas o, de forma alternativa, a 1 y 3 horas de la toma de muestra.

10

Tabla 2 Comparación entre LY354740 y los compuestos de la presente invención en el ensayo de sobresalto potenciado con angustia en ratas		
	Compuesto	
Parámetro medido	LY354740	Fórmula I
MED (tratamiento previo 1 hora)	3,0 mg/kg, vía oral	0,01 mg/kg, vía oral
Exposición de la rata (ng/ml de LY354740 despues de 5 mg/kg via oral)	466 ng/ml	7114 ng/ml

Tal como se muestra en las tablas 1 y 2 anteriores, los estudios in vitro muestran que los compuestos de la presente invención no presentaban una afinidad apreciable *per se* por los receptores mGlu2/3 Esto indica que la farmacología in vivo de este 15 compuesto en ratas y humanos probablemente refleje la conversión del profármaco en la

molecula padre, LY354740, la cual actua luego en los receptores mGlu2/3 para producir un efecto terapeutico De hecho, ademas cuando se administran oralmente a ratas, los compuestos de la presente invencion muestran un incremento de 15 veces la concentraci3n en plasma del LY354740 cuando se compara con el LY354740 Esto
5 demuestra que los compuestos de la presente invencion se convierten en LY354740 *in vivo*

Los compuestos de la presente invencion se formulan preferiblemente antes de la administraci3n Por lo tanto, otro aspecto de la presente invencion es una formulacion farmaceutica que comprende un compuesto de f3rmula I, o una sal farmaceuticamente
10 aceptable del mismo, y un vehiculo, diluyente o excipiente farmaceuticamente aceptable Las formulaciones farmaceuticas se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por un especialista en la tecnica En la preparacion de las composiciones de la presente invencion el ingrediente activo se mezclara normalmente con un vehiculo, o se diluira con un vehiculo, o se incluir3a en un vehiculo, y puede estar en forma de una
15 capsula, bolsa, papel u otro recipiente Cuando el vehiculo sirve como un diluyente, este puede ser un material s3lido, semis3lido o liquido que actua como un vehiculo, excipiente o medio para el ingrediente activo Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pildoras, polvos, pastillas, bolsas, parches, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ung3ntos que contienen, por ejemplo, hasta
20 un 10% en peso de compuesto activo, c3psulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones est3riles inyectables y polvos envasados est3riles

Algunos ejemplos de los vehiculos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma ar3bica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina,
25 polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo

y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspension, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes Las composiciones de la invencion se puede formular de forma que
5 proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la tecnica

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificacion de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a
10 aproximadamente 300 mg de ingrediente activo Tal como se usa en el presente documento el termino "ingrediente activo" se refiere a un compuesto incluido dentro del alcance de la formula I

El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificaciones unitarias para los sujetos humanos y otros
15 mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapeutico deseado, junto con un vehiculo, diluyente o excipiente farmacéuticamente adecuado

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su sintesis No se pretende que los ejemplos sean
20 limitativos del alcance de la invención en modo alguno, y no debenan interpretarse así Todos los experimentos se llevaron a cabo a presión positiva de nitrógeno o argon seco Todos los disolventes y reactivos se adquirieron de fuentes comerciales y se emplearon tal como se recibieron, a menos que se indique otra cosa. Se obtuvo tetrahydrofurano (THF) seco por destilacion a partir de sodio o benzofenona cetil sódica previamente al
25 uso Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H)

en un Brucker Avance II bay-500 a 500 MHz, un Brucker Avance I bay-200 a 200 MHz
 o en un Varian Inova a 500 MHz Se lleva a cabo la espectroscopia de masas por
 electropulverizacion (ESI) en un instrumento Agilent MSD/B empleando acetonitrilo /
 acetato de amonio acuoso como la fase móvil Se lleva a cabo la espectroscopia de
 5 masas por bombardeo de atomos libres (FABMS) en un instrumento VG ZAB-2SE Se
 lleva a cabo la espectroscopia de masas por desorcion de campo (FDMS) empleando un
 instrumento VG 70SE o un Varian MAT 731 Se miden las rotaciones ópticas con un
 polarimetro Perkin Elmer 241 Se realiza generalmente la separación cromatografica en
 un Waters Prep 500 LC empleando un gradiente lineal de los disolventes indicados en el
 10 texto Se controla que las reacciones se completen generalmente empleando
 cromatografia en capa fina (TLC) Se lleva a cabo la cromatografia en capa fina
 empleando placas E Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, de 5 cm x 10 cm, 0,25 mm de espesor Se
 detectan las manchas empleando una combinacion de detección por radiacion UV y
 quimica (las placas se sumergen en una solucion de molibdato de amonio y cerio [75 g
 15 de molibdato de amonio y 4 g de sulfato de cerio (IV) en 500 ml de ácido sulfurico
 acuoso al 10%] y luego se calienta en una placa caliente) Se lleva a cabo la
 cromatografia ultrarrapida tal como describe Still y col Still, Kahn y Mitra, *J Org
 Chem.*, 43, 2923 (1978) Se determinaron los analisis elementales para el carbono,
 hidrógeno y nitrógeno en un analizador elemental Control Equipment Corporation 440,
 20 o fueron llevados a cabo por el Centro de Análisis de la Universidad Complutense
 (Facultad de Farmacia, Madrid, España) Se determinaron los puntos de fusion en
 capilares de vidrio abiertos en un aparato de puntos de fusión de aire caliente
 discontinuo Gallenkamp o en un aparato de puntos de fusión Büchi, y no están
 corregidos
 25 Las abreviaturas, simbolos y términos empleados en los ejemplos tienen los

siguientes significados

	Ac = acetilo
	Anal = análisis elemental
	Bn o Bzl = bencilo
5	Bu = butilo
	BOC = butoxycarbonilo
	calcd = calculado
	D₂O = oxido de deuterio
	DCC = dicitclohexilcarbodumida
10	DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio
	DMAP = dimetilaminopiridina
	DMF = dimetilformamida
	DMSO = dimetilsulfoxido
	EDC = N-etil-N',N'-dimetilaminopropilcarbodumida
15	Et = etilo
	EtOH = etanol
	FAB = bombardeo con atomos rápidos (espectroscopia de masas)
	FDMS = espectro de masas de desorcion de campo
	HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
20	HOBt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC = cromatografia liquida de alta resolucion
	HRMS = espectro de masas de alta resolución
	i-PrOH = isopropanol
	IR = espectro infrarrojo
25	l = litro

Me = metilo

MeOH = metanol

MPLC = cromatografía líquida de presión media

Mp = punto de fusión

5 MTBE = *tert*-butil metil éter

NBS = N-bromosuccinimida

Ph = fenilo

p o = administración oral

i-Pr = isopropilo

10 RMN = resonancia magnética nuclear

sal de Rochelle = tartrato de sodio y potasio

SM = material de partida

TBS = *tert*-butildimetilsililo

TEA = trietilamina

15 Temp = temperatura

TFA = ácido trifluoroacético

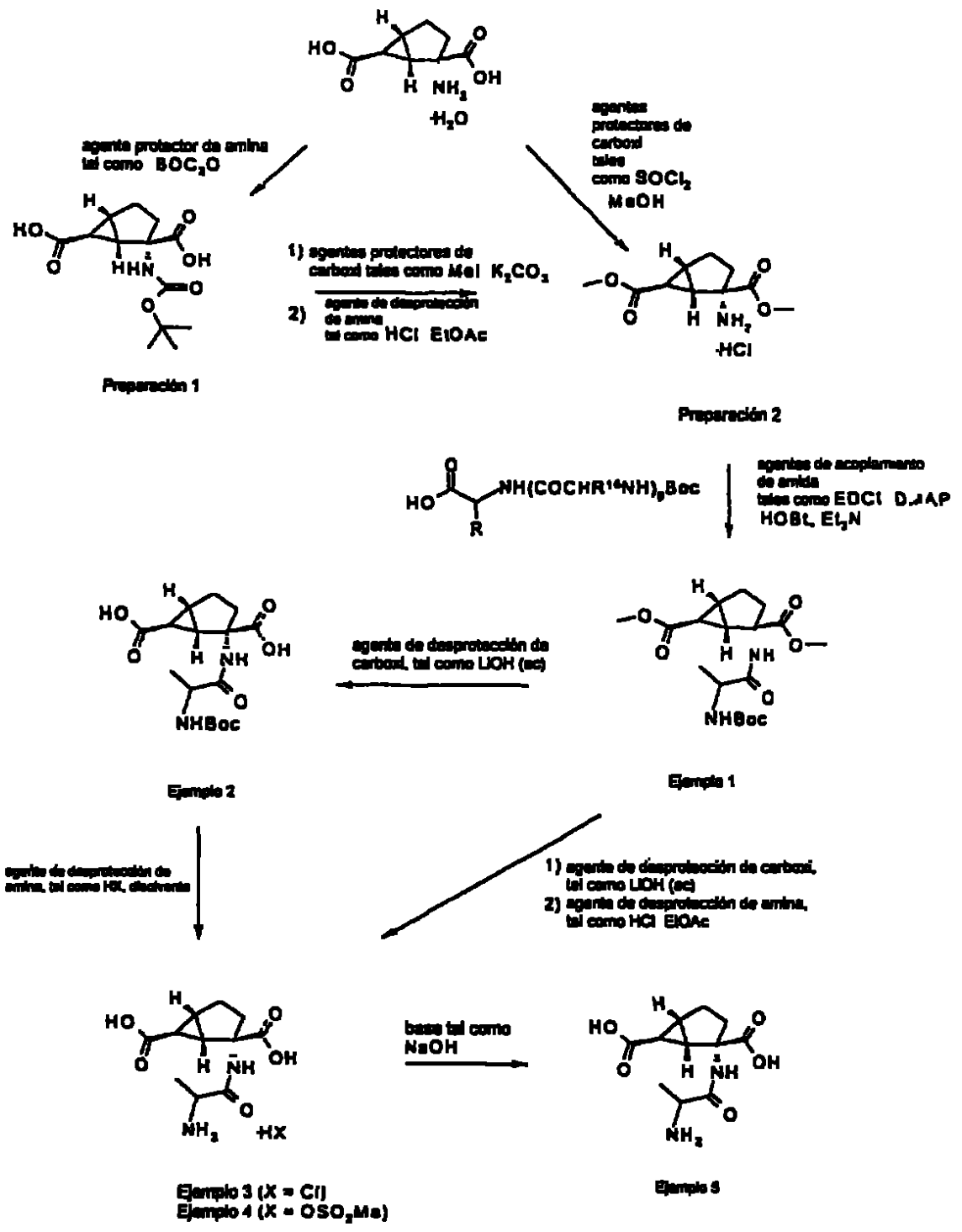
THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

t-BOC = *tert*-butoxicarbonilo

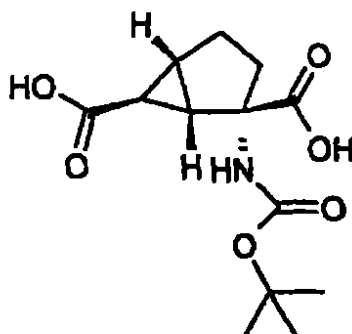
28

Esquema general para las preparaciones y ejemplos



Preparación 1

Síntesis del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-*tert*-butoxicarbonilaminobicyclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



- 5 Se carga un matraz de un litro con el monohidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-amino-bicyclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (24,4 g, 0,12 mol, 1 equivalente), dioxano (200 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (52,4 g, 0,24 mol, 2,0 equivalentes) Se agita vigorosamente la suspensión mientras se añade hidróxido de sodio 1 N (420 ml, 3,5 equivalentes) Se agita la mezcla durante dos días, luego se añaden 2,0 equivalentes más
- 10 de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agita la reacción durante 3 días más a temperatura ambiente Después de un total de 5 días de reacción se añade agua (400 ml) para disolver las sales Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (4 x 100 ml) y se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico 6 N Se extrae la fase acuosa ácida con éter etílico (6 x 200 ml) Los extractos de éter combinados se lavan con agua (250 ml) y salmuera
- 15 (250 ml) Una vez secado sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a vacío para dar un sólido blanco espumoso (26,4 g)

77% de rendimiento, punto de fusión 100 – 101° C

$[\alpha]_D^{25} = -41,1^\circ$ (c = 1,0, MeOH)

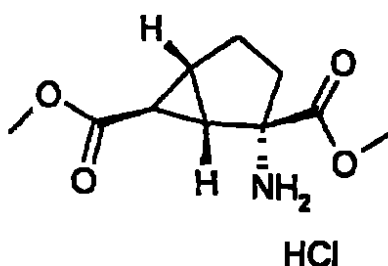
- RMN ^1H (metanol- d_4) δ 4,98 (s a, 1H), 2,44 (dd, 1H, J = 6,2, 2,6 Hz), 2,19 – 1,92 (m, 4H), 1,62 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,29 (m, 1H)
- 20

RMN ^{13}C (metanol- d_4) δ 175,6, 175,2, 158,2, 60,1, 34,6, 31,9, 28,4, 27,2, 25,6, 20,6

EM (electropulverización) 285,12

Preparación 2

- 5 Síntesis del clorhidrato del éster dimetílico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



- Se disuelve ácido (1S,2S,5R,6S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (20 g, 0,07 mol, 1,0 equivalentes) en 210 ml de dimetilformamida seca y
- 10 se añade carbonato de potasio (21,3 g, 0,154 mol, 2,2 equivalentes) a 0° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos se añade yoduro de metilo (17,6 ml, 0,28 mol, 4,0 equivalentes). Se calienta la mezcla de reacción lentamente y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua (200 ml) y se extrae la fase acuosa con éter etílico (4 x 75 ml cada vez). Se lava la fase orgánica combinada con agua fría (4 x 50
- 15 ml) y se extrae de nuevo la fase acuosa con éter etílico (2 x 50 ml). Una vez secada la fase orgánica sobre sulfato de sodio y evaporada a vacío se obtiene un sólido espumoso (éster 2,6-dimetílico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico) (19,2 g, rendimiento del 87%).
- Se diluye este compuesto con 150 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno
- 20 gas en acetato de etilo y se agita la mezcla vigorosamente durante 1 hora (aparece un precipitado blanco en 15 minutos). Se filtra el sólido, se lava con éter etílico y se seca

104

concienzudamente a alto vacio

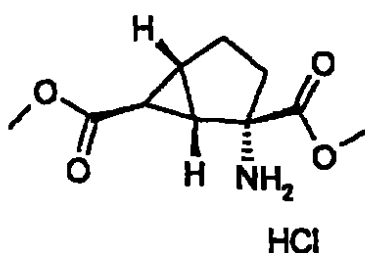
73% de rendimiento, punto de fusion 193 – 194° C

$[\alpha]_D^{25} = +22,2^\circ$ (c = 1,0, MeOH)

RMN ^1H (D_2O) δ 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,31 – 2,04 (m, 6H), 1,57 (m, 1H)

5 RMN ^{13}C (metanol- d_4) δ 171,9, 170,2, 65,6, 52,8, 51,2, 32,4, 29,9, 28,5, 26,2, 20,7

Sintesis alternativa del clorhidrato del éster dimetilico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



- 10 Se añade cloruro de tionilo (807 ml, 11,1 mol) a metanol (9,5 l) durante un periodo de 1 hora mientras se mantiene la temperatura entre 2 y 20° C Se mantiene la solucion durante 30 minutos, luego se añade el monohidrato del acido (1S,2S,5R,6S)-2-amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (1,61 kg, 7,92 mol) Se calienta la solucion resultante hasta 47° C y se mantiene entre 47 y 50° C durante 17 horas Se eliminan
- 15 luego aproximadamente 7,3 l de metanol mediante destilacion a vacio (47 a 50° C, 32,00 – 36,66 kPa) Se elimina el metanol restante mediante destilacion azeotrópica con *tert*-butil metil eter (MTBE) a presión atmosférica [MTBE añadido (10 l), eliminado 8,5 l, MTBE añadido (10 l), eliminado 8,5 l, MTBE añadido (8 l), eliminados 5,1 l]
- 20 Durante el curso de las destilaciones comienza a precipitar un solido blanco de la solución. Una vez completadas las destilaciones, se añade MTBE (2 l) a la suspension resultante, y se enfria la suspensión a 22° C Se filtra el sólido, se lava con MTBE (2 l) y

se seca a vacío para dar 1,94 kg (98%) del compuesto del título como un sólido blanco

Análisis calculado para $C_{10}H_{16}NO_4Cl$ C, 48,10, H, 6,46, N, 5,61, Cl, 14,20

Encontrado C, 47,88, H, 6,25, N, 5,57, Cl, 14,52

5

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento del clorhidrato del éster dimetilico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico con N-BOC-(L)-aminoácidos

- 10 Se suspende la sal clorhidrato del éster dimetilico de partida (1,0 equivalente), el producto de la preparación 2 del ejemplo, en diclorometano seco (solución 0,1 M) en atmósfera de nitrógeno. Se añade el N-BOC-aminoácido correspondiente (1,5 equivalentes), N-etil-N',N'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC, 1,5 equivalentes) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 1,5 equivalentes) de una vez, seguido de trietilamina (1,0
- 15 equivalente) mediante una jeringuilla, y finalmente, dimetilaminopiridina (DMAP, 0,1 equivalentes). Se agita durante la noche la mezcla de reacción a temperatura ambiente, luego se hidroliza mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (20 ml / mmol) y se diluye con cloruro de metileno (10 ml / mmol). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (5 ml / mmol) y se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con ácido
- 20 clorhídrico 1 N (10 ml / mmol), y finalmente con agua y salmuera (10 ml/mmol cada una). Una vez secado sobre sulfato de sodio y evaporado a vacío el residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice empleando el eluyente apropiado (de forma típica mezclas de hexanos / acetato de etilo)

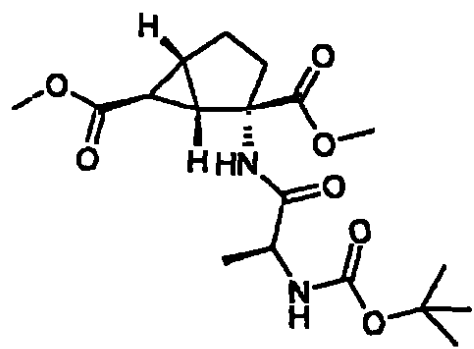
- 25 **Procedimiento alternativo para la reacción de acoplamiento del clorhidrato del**

éster dimetílico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico con N-BOC-aminoácidos

Se añade una solución de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (1,1 equivalentes) en cloruro de metileno (solución 4,0 M) a una mezcla de la preparación 2 (1,0 equivalente), trietilamina (1,0 equivalente) y N-*t*-butoxicarbonil-L-alanina (1,1 equivalentes) en cloruro de metileno (solución 1,0 M) durante un periodo de aproximadamente 1,5 h mientras se agita. Se agita la mezcla resultante durante 1 a 12 horas y luego se filtra. La torta de filtro (dicitclohexilurea) se lava con cloruro de metileno y se lava el filtrado con NaHCO₃ 0,1 M seguido de ácido clorhídrico 1,0 N. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para dar el compuesto del título como un aceite

Ejemplo 1

Síntesis del éster dimetílico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-*terc*-butoxicarbonilamino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



Se suspende la sal clorhidrato del éster dimetílico de partida (1,0 equivalente), el producto de la preparación 2, en diclorometano seco (solución 0,1 M) en atmósfera de nitrógeno. Se añaden N-BOC-(L)-alanina (1,5 equivalentes), N-etil-N'-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC, 1,5 equivalentes) y 1-hidroxibenzotriazol

(HOBt, 1,5 equivalentes) de una vez, seguido de trietilamina (1,0 equivalentes) mediante una jeringuilla y, finalmente, dimetilaminopiridina (DMAP, 0,1 equivalentes) La mezcla de reaccion se agita durante la noche a temperatura ambiente, luego se hidroliza mediante la adición de acido clorhídrico 1 N (20 ml / mmol) y se diluye con 5 cloruro de metileno (10 ml / mmol) Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (5 ml / mmol) y se lavan las fases organicas combinadas dos veces con acido clorhídrico 1N (10 ml / mmol), y finalmente con agua y salmuera (10 ml / mmol cada uno) Tras el secado sobre sulfato de sodio y evaporación a vacio, el residuo bruto se purifica mediante cromatografia sobre gel de sílice empleando mezclas de hexanos / acetato de 10 etilo

50% Rendimiento Sólido blanco espumoso Punto de fusion 51 – 52° C

$[\alpha]_D^{25} = - 27,7^\circ$ (c = 0,52, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,28 (s a, 1H), 5,04 (d a, 1H, J = 7,6 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,49 (dd, 1H, J = 13,9, 8,3 Hz), 2,42 (dd, 1H, J = 6,3, 2,8 Hz), 2,18 – 15 1,89 (m, 3H), 1,70 (t, 1H, J = 2,9 Hz), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,19 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 172,8, 172,6, 172,6, 155,7, 80,2, 66,3, 52,6, 51,8, 49,5, 34,4, 32,0, 28,2, 28,1, 26,6, 21,1, 17,6

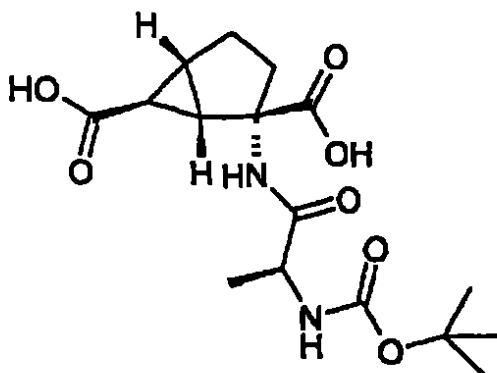
20 **Síntesis alternativa del éster dimetilico del acido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-terc-butoxicarbonilamino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilico**

Se añade una solución de dicitclohexilcarbodumida (DCC) (1,1 equivalente) en cloruro de metileno (solución 4,0 M) a una mezcla de la preparacion 2 del ejemplo (1,0 25 equivalentes), trietilamina (1,0 equivalente) y N-t-butoxicarbonil-L-alanina (1,1

equivalente) en cloruro de metileno (solución 1,0 M) durante un periodo de aproximadamente 1,5 horas mientras se agita. La mezcla resultante se agita durante 1 – 12 horas y luego se filtra. La torta de filtro (diciclohexilurea) se lava con cloruro de metileno y se lava el filtrado con NaHCO_3 0,1 M seguido de ácido clorhídrico 1,0 N. Se
 5 seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y concentra para dar el compuesto del título como un aceite.

Ejemplo 2

Síntesis del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-*tert*-butoxicarbonilamino)-
 10 propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



Se añade una solución de NaOH 2M (5,45 l, 10,9 mol) a una solución de éster dimetílico del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-*tert*-butoxicarbonilamino)-
 propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (4,52 mol, bruto) en THF (2,8 l)
 15 Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas luego se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 3 l). Se añade luego acetato de etilo (5 l) y tetrahydrofurano (3 l) a la fase acuosa. Mientras se agita, se añade HCl concentrado (970 ml) a la mezcla hasta que el $\text{pH} = 2$. La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se filtra. Se extrae luego la fase acuosa con acetato de etilo (5 l). La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se combina con la
 20 fase orgánica previa. Se concentran las fases orgánicas combinadas hasta un sólido.

blando Se añade luego acetato de etilo y se concentra la mezcla hasta un solido blando
 Se añade de nuevo acetato de etilo (3,5 l) Se concentra la mezcla hasta que se presente
 una suspension que fluye libremente Se añade entonces heptano (1,8 l) y se agita la
 suspension a temperatura ambiente durante 15 horas Se filtra el solido, se lava con
 5 heptano (3 l) y luego se seca a vacio para dar el compuesto del titulo

Rendimiento 1,36 kg (84%) como una mezcla aproximada 85 15 de rotameros en forma
 de un sólido blanco

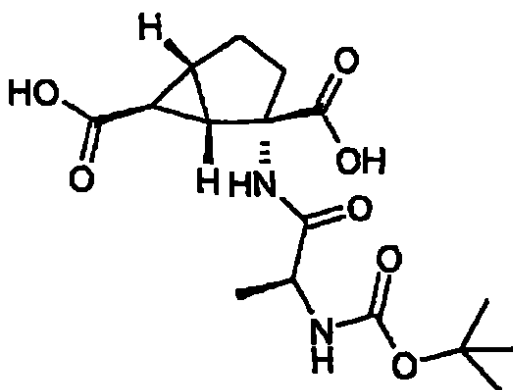
$[\alpha]_D^{25} = 25 - 24,8$ (C1,0 MeOH)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 2H), 8,40 (s, 0,85H), 8,36 (s, 0,15H), 6,69 (d, J = 8,2
 10 Hz, 0,85H), 6,33 (d a, 0,15H), 3,99 (quinteto, J = 7,2 Hz, 0,85 H), 3,84 (m a, 0,15 H),
 2,18 – 2,13 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 2H), 1,46 (s a, 0,85 H), 1,43 (s
 a, 0,15 H), 1,35 (s, 9H), 1,23 – 1,15 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CD $_3$ OD) δ 176,4, 176,0 (2C), 157,5, 80,5, 67,3 (rotámero minoritario), 67,2
 (rotámero mayoritario), 50,9, 35,6, 32,8, 29,3, 28,7, 27,4, 22,1, 18,5

15 EM (EI) calculado para C $_{16}$ H $_{28}$ N $_3$ O $_7$ (M + NH $_4^+$) 374,20, encontrado 374,24 m/z

**Sintesis alternativa del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-*tert*-butoxicarbonilamino)-
 propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico**



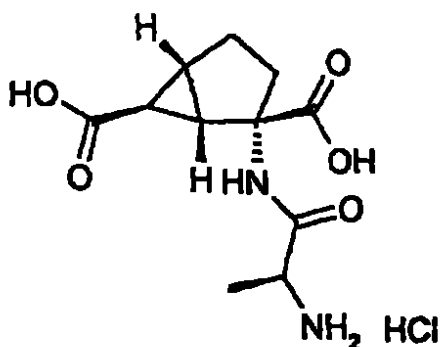
- Se enfria una solución del monohidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (85 g, 418 mmol) y MeOH (850 ml) hasta 10° C. Se añade cloruro de tionilo (199 g, 1,67 mol) a una velocidad tal que la temperatura no excede de los 20° C. La solución se calienta luego hasta los 50° C y se agita durante 6 horas. Una vez completada la reacción se enfria la solución hasta temperatura ambiente y se concentra a aproximadamente 170 ml de volumen total a presión reducida a 20 – 30° C. Se añade agua (850 ml) y se ajusta el pH de la solución a aproximadamente un pH de 2,0 con NaOH 1,0 N (300 ml). Se concentra la solución a presión reducida hasta que la temperatura alcance aproximadamente 40° C. Se añade luego cloruro de metileno (850 ml) y se ajusta el pH de la solución a pH 8 con NaOH 1,0 N (180 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (425 ml). Las fases orgánicas combinadas que contienen el éster dimetílico correspondiente se concentran a aproximadamente 425 ml de volumen total y se conserva para el posterior procesamiento.
- 15 En un recipiente de reacción separado se enfria una solución de N-t-butoxicarbonil-L-alanina (83,2 g, 439 mmol) y 4-metilmorfolina (44,4 g, 439 mmol) en CH₂Cl₂ (712 ml) hasta -5 - -10° C. Se añade luego cloroformiato de isobutilo (59,9 g, 439 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no supere los -5° C. Una vez completada la adición se agita la solución durante 15 minutos. De forma simultánea se añade CH₂Cl₂ (20 ml) a la solución del éster dimetílico previamente preparada, y se enfria esta solución a -5° C. La solución del éster dimetílico (445 ml) se añade luego a la mezcla de anhídrido mixto de isobutilo. El baño de enfriamiento se retira, y se agita la mezcla correspondiente durante 30 minutos. Se añade luego una solución de HCl 1,0 N (445 ml). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con HCl 1,0 N (445 ml). Se concentra la fase orgánica hasta aproximadamente 180 ml de volumen total. Se añade
- 20
- 25

luego THF (450 ml) y se concentra la solución resultante hasta aproximadamente 180 ml de volumen total. Se añade a esta solución NaOH 1,0 N (1,67 l, 1,67 mol). Se calienta la mezcla resultante a 40° C, se agita durante 1,5 horas luego se enfria hasta temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo (2,4 l), y se ajusta el pH de la fase acuosa a pH 2,1 con HCl concentrado (150 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (800 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtran y se lavan con EtOAc (2 x 320 ml). La solución resultante se concentra entonces hasta aproximadamente 400 ml de volumen total. Se añade acetato de etilo (800 ml) y se concentra la solución hasta 400 ml. Se repite de nuevo esta adición / concentración de acetato de etilo, luego se añade heptano (640 ml). Se agita la mezcla resultante durante 2 horas, se filtra y se lava con una mezcla 2:1 de heptano – acetato de etilo (2 x 320 ml) para dar 115,5 g (rendimiento del 78%) del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-*tert*-butoxicarbonilamino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico como un sólido blanco.

15

Ejemplo 3

Síntesis del clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



20 Se añade a una solución de acetato de etilo (500 ml) HCl (79,0 g, 2,16 mol). La solución

de HCl resultante se añade luego a una suspensión del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-*tert*-butoxicarbonilamino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (100 g, 281 mmol) en acetato de etilo (500 ml) a una velocidad tal que la temperatura no supere los 25° C. Se agita la mezcla resultante durante 3,5 horas luego se filtra para dar 82,6 g del clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico como un sólido amorfo blanco. Se añade luego este sólido blanco a acetona (290 ml) y agua (57 ml). Se calienta la mezcla resultante hasta 48 – 52° C, y se añade agua (6,4 ml) hasta que se haya disuelto todo el sólido. Se añade acetona (2,2 l) a la solución resultante durante un periodo de aproximadamente una hora. Cuando comienza la adición de la acetona se retira la manta calefactora. Una vez completada la adición se enfría la mezcla a 0 – -10° C y se agita durante 4 horas. Se filtra luego la mezcla y se lava con acetona fría (75 ml) para dar el clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico que se seca a vacío a 40° C para proporcionar 76,6 g (rendimiento del 93%) del compuesto del título como un sólido blanco cristalino.

72% de rendimiento. Sólido cristalino blanco. Punto de fusión > 250° C, dec.

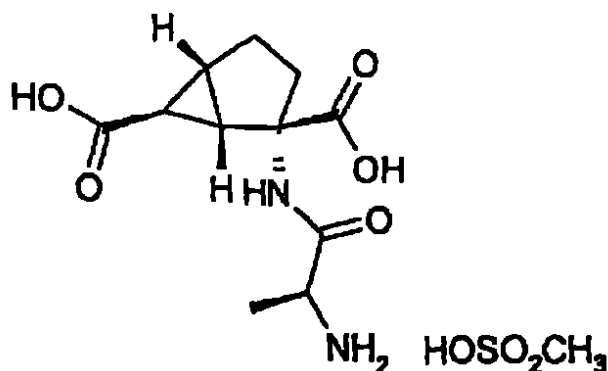
$[\alpha]_D^{25} = -7,80$ (c = 1,0 MeOH)

RMN ^1H (Metanol- d_4) δ 3,96 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 13,6, 8,2 Hz), 2,18 – 1,92 (m, 3H), 1,66 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,53 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,46 – 1,34 (m, 1H)

RMN ^{13}C (Metanol- d_4) δ 175,2, 174,7, 170,2, 66,4, 49,0, 36,6, 32,0, 28,5, 26,3, 21,2, 16,6

Rendimiento 80% Sólido blanco

Síntesis del metanosulfonato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)-propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



Se agita una solución del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-terc-butoxicarbonilamino)-propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (1,07 g, 3,00 mmol), ácido metanosulfónico (584 µl, 9,00 mmol) y dioxano (10 ml) durante 48 horas. Se filtra la mezcla y se seca para dar el metanosulfonato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)-propionil]amino-biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico como un sólido bruto, blanco, amorfo (1,05 g). Se disuelve una muestra de este sólido (1,0 g) en MeOH (10 ml). Se concentra la solución resultante hasta 3,3 g de peso total y se añaden cristales para siembra. Se añade luego acetato de etilo (10 ml) a la mezcla durante un periodo de 15 minutos. Se agita la mezcla durante 30 minutos, se filtra y se seca a vacío para dar 830 mg del compuesto del título como un sólido blanco cristalino.

Rendimiento del 78%

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ 3,96 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,45 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,67 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 1H)

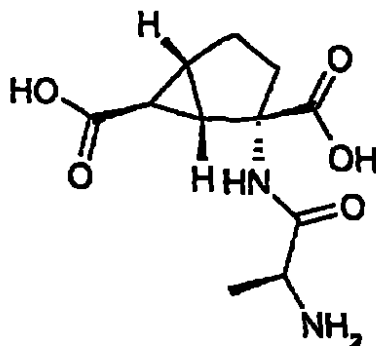
RMN ¹³C (CD₃OD) δ 176,3, 175,7, 171,2, 67,4, 50,0, 39,5, 35,7, 33,1, 29,5, 27,4, 22,2, 17,6

Análisis calculado para $C_{12}H_{20}N_2O_6S$ C, 40,90, H, 5,72, N, 7,95

Encontrado C, 40,81, H, 5,69, N, 7,83

Ejemplo 5

5 Síntesis del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico



Se disuelve el clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)-propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (1,0 g, 3,42 mmol) en agua (1
10 ml) y se añade NaOH 1,0 N (3,42 ml, 3,42 mmol). Se conserva la solución en el refrigerador durante 24 horas. La solución permanece transparente. Se añade acetona (2 ml) y se almacena la solución en el refrigerador durante 16 horas. Precipita de la solución un sólido blanco y la mezcla no se pudo agitar. Se añade acetona (4 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente, luego se filtra y se seca para dar 630 mg del
15 compuesto del título como un sólido cristalino blanco que contenía de un 2 a un 4% de NaCl.

Rendimiento del 72%

RMN 1H (CD_3OD) δ 3,93 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,61 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H),
20 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,48 – 1,33 (m, 1H)

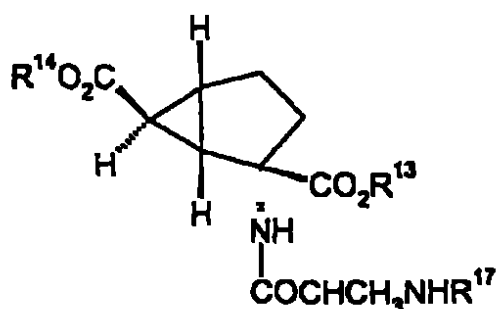
RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 176,9 (2C), 171,1, 68,0, 50,1, 35,9, 33,2, 29,7, 27,3, 22,5, 17,6

Habiendo descrito como antecede la presente invencion se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1 Un compuesto de formula I



en la que

R^{11} , R^{14} y R^{17} son hidrógeno,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicacion 1, la cual es una sal de adición de ácido con un ácido preparada que proporciona un anion farmacéuticamente aceptable o, un compuesto que
15 contenga un resto ácido, el cual sea una sal hecha con una base que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable

3 La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicacion 2, la cual es la sal clorhidrato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-
20 [(2'S)-(2'-amino)propionil]aminobicyclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico

4 La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 2, la cual es la sal metanosulfonato del ácido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico

5

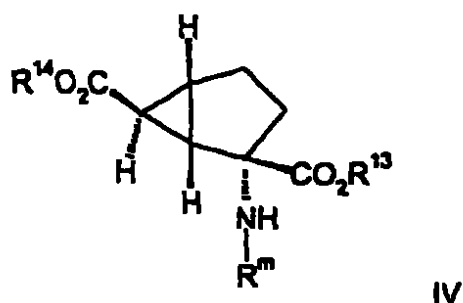
5 Una formulación farmacéutica que comprende junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) tal como se proporciona en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

10

6 Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende

para un compuesto de fórmula I, la desprotección de un compuesto de fórmula

15 IV



en la que R^m es un grupo protector de amina, y

R^{11} y R^{14} son grupos protectores de carboxi,

donde posteriormente, para cualquiera de los anteriores procedimientos, cuando

20 se protege un grupo funcional empleando un grupo protector, se elimina el grupo protector,

donde posteriormente, para cualquiera de los anteriores procedimientos, cuando se requiera una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, se obtiene mediante reacción de la forma básica del mencionado compuesto de fórmula I con un ácido para dar un contraion fisiológicamente aceptable, o, para un compuesto de
5 fórmula I que porta un resto ácido, por reacción de la forma ácida del mencionado compuesto de fórmula I con una base que da un catión farmacéuticamente aceptable, o por cualquier otro procedimiento convencional

7 Un procedimiento para influir sobre los receptores de glutamato metabotrópicos
10 unidos al cAMP en un paciente, el cual comprende la administración a un paciente que requiera la transmisión neurológica modulada de aminoácidos excitadores de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

15 8 Un procedimiento de administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula II, en la que R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno (un diácido), el cual comprende la administración a un paciente que requiere la transmisión neurológica de aminoácidos excitadores modulada de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

20

9 Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que comprende la administración al paciente en necesidad de tratamiento del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

25

10 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el mencionado trastorno neurológico es el déficit cerebral subsiguiente a la derivación cardiaca e injerto isquemia cerebral, trauma de la medula espinal, trauma encefálico, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrofica, demencia inducida
5 por el SIDA, hipoxia perinatal, daño neuronal hipoglucémico, daño ocular y retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática o inducida por fármacos, espasmos musculares, cefálea de migraña, incontinencia urinaria, tolerancia, abstinencia y abandono de drogas, dejar de fumar, emesis, edema cerebral, dolor crónico, trastornos del sueño, convulsiones, síndrome de Tourette, trastorno de la falta
10 de atención o disquinesia tardía.

11 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el mencionado trastorno neurológico es la tolerancia, abstinencia y abandono de drogas o dejar de fumar

15

12 Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un paciente que comprende la administración al paciente en necesidad de tratamiento del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

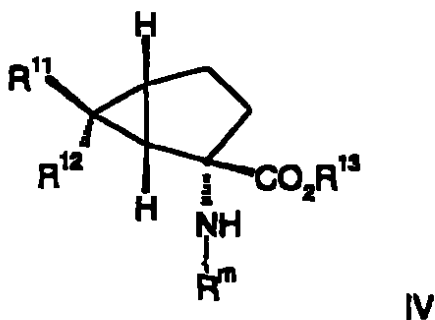
20

13 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el mencionado trastorno psiquiátrico es la esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados, depresión, trastornos bipolares, psicosis o trastornos obsesivo-compulsivos

25 14 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el mencionado

trastorno psiquiátrico es la ansiedad y trastornos relacionados

15 Un compuesto de fórmula IV



5 en la que R^m es un grupo protector de nitrógeno,
 R¹¹ es CO₂R¹⁴ y R¹² es hidrógeno o flúor, o R¹¹ es hidrógeno o flúor y R¹² es CO₂R¹⁴,
 y
 R¹³ y R¹⁴ son grupos protectores de carboxi

10 16 Un compuesto de fórmula IV tal como se reivindica en la reivindicación 21, en
 la que R^m es *tert*-butoxicarbonilo, R¹¹ es CO₂R¹⁴, R¹³ y R¹⁴ son ambos metilo, y R¹² es
 hidrógeno

17 Un compuesto nuevo de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 15 mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el
 uso como un medicamento

18 El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos
 20 neurológicos o psiquiátricos

19 Un compuesto nuevo de formula I sustancialmente tal como se describio anteriormente en el presente documento en referencia a cualquiera de los ejemplos

5 20 Un procedimiento para influir sobre los receptores de glutamato metabotropicos unidos a cAMP en un mamifero, el cual comprende la administracion al mamifero que requiere la transmision neurológica modulada de aminoácidos excitadores de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de formula I sustancialmente tal como se describio anteriormente en el presente documento en referencia a cualquiera de
10 los ejemplos

21 Un procedimiento para la preparacion de un compuesto nuevo de formula I sustancialmente tal como se describió anteriormente en el presente documento en referencia a cualquiera de los ejemplos

15

22 Un compuesto que es la sal clorhidrato del acido (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionil]aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico

123
114

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y regla 70)

Referencia del archivo del solicitante o agente X-14649	PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL	Véase la Notificación de Transmisión del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPA/416)
Solicitud Internacional No PCT/US01/45866	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 21/12/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11/01/2000
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC C07C229/50		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY et al		
1 Este informe de examen preliminar internacional se ha preparado por la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36 2 Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluyendo esta hoja de portada Este informe también se acompaña de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que se han enmendado y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes de esta Autoridad (véase Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT)		
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con las siguientes cuestiones I X. Bases de la opinión II _ Prioridad III X. Opinión sin establecer con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial IV _ Falta de unidad de invención V X Afirmación razonada según la Regla 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que apoyan dicha afirmación VI _ Algunos documentos citados VII _ Algunos defectos en la solicitud internacional VIII _ Algunas observaciones en la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 06/06/2002	Fecha de terminación de este informe 15 05 2003	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad Examinadora preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel 49892399-0 Tx5236656 empu-d Fax 49892399	Funcionario autorizado Goetz, B Numero de teléfono +31 70 340 3764	

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL** solicitud Internacional número PCT/US01/16519

I Bases del informe

1 con respecto a los elementos de la solicitud internacional (las hojas de sustitución que se han proporcionado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según el artículo 14, en el presente informe se designan como "presentadas originalmente" y no se adjuntan a este informe, ya que no contienen modificaciones (normas 70 16 y 70 17)

Descripción, páginas

1-43 como presentadas originalmente

Reivindicaciones, No

1-9, 10 (parcialmente), 21 como presentadas originalmente

10 (parcialmente), 11-20 según fueron recibidas el 16/01/2003 con carta del 15/01/2003

2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estaban disponibles o se proporcionaron a esta Autoridad en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este apartado

Estos elementos estaban disponibles o se proporcionaron a esta Autoridad en el siguiente idioma

, que es

_ el idioma de una traducción proporcionada para los fines de investigación internacional (de acuerdo con la Norma 23 1(b))

_ El idioma de publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la Norma 48 3(b))

_ El idioma de una traducción proporcionada para los fines de examen preliminar internacional (de acuerdo con la Norma 55 2 y/o 55 3)

3 Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó basándose en la lista de secuencias

- _ contenida en la solicitud internacional en forma escrita
- _ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por ordenador
- _ proporcionada con posterioridad a esta Autoridad en forma escrita
- _ proporcionada con posterioridad a esta Autoridad en forma legible por ordenador
- _ se ha proporcionado la declaración de que la lista de secuencias escrita proporcionada posteriormente no va más allá de la descripción de la solicitud internacional según se presentó
- _ se ha proporcionado la declaración de que la información guardada en forma legible por ordenador es idéntica a la lista de secuencias escrita.

4 Las modificaciones han dado como resultado la anulación de

- _ La descripción, páginas
- _ Las reivindicaciones, números
- _ Los dibujos, hojas

5 _ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que se ha considerado que van más allá de la descripción según se presentó (norma 70 2(c))

(Cualquier hoja de sustitución que contenga tales modificaciones deberá ser mencionada en el punto 1 y adjuntarse en este informe.)

6 Observaciones adicionales en caso de que sea necesario

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL** solicitud Internacional número PCT/US01/16519

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser nueva, implicar una actividad inventiva (ser no evidente) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto de
_ La solicitud internacional entera

X La reivindicaciones numero 7-14, 20
Porque
X dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones números 7-14, 20 se refieren a la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (especificar)
Véase hoja separada

_ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares más adelante) o dichas reivindicaciones Nos Están tan poco claras que no puede formarse una opinión significativa (*especificar*)

_ Las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción, que no puede formarse una opinión significativa.
_ no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones numeros

2 No puede realizarse un examen preliminar internacional significativo debido a que la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas
_ la forma escrita no se ha proporcionado o no cumple con la norma
_ la forma legible por ordenador no se ha proporcionado o no cumple con la norma

V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que apoyan tal declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones	1-18,20
	No	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones	1-18,20
	No	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones	1-6,15-18
	No	Reivindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada.

RE Punto III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial. Para la evaluación de las reivindicaciones desde la 7 a la 14 y la 20 respecto a la cuestión de si tienen aplicabilidad industrial, no existe un criterio unificado entre los países contratantes del PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente de la formulación que aparece en las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como aplicabilidad industrial el contenido de las reivindicaciones para el uso de un compuesto como tratamiento médico, pero permite sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido como primer uso para un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para fabricar un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

RE Punto V

Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

3 Citas y explicaciones

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 00 04010 A(LILLY SA, DOMINGUEZ FERNANDEZ CARMEN (ES), EZQUERRA CARRERA JESUS) 27 January 2000 (2000-01-27)

- 1 Los compuestos de acuerdo con las presentes reivindicaciones 1 a 4, reivindicaciones 15 a 17 no se describen en ninguno de los documentos disponibles de la técnica anterior. La materia en cuestión de las presentes reivindicaciones 1 a 4, 5 (formulación farmacéutica), 6 (procedimiento para preparar los compuestos de Fórmula I), 7 a 14 (uso médico), 15 a 17 (compuestos), 18, 20 (uso médico) se considera novedosa respecto a la mencionada técnica anterior (PCT artículo 33 2).
- 2 A la vista del D1 el problema subyacente puede definirse mediante la provisión de profármacos del compuesto LY354740 de la técnica anterior (conocido a partir del D1). Como puede demostrarse los compuestos reivindicados solucionan este problema. Aunque por lo general se sabe que la adición de un átomo de oxígeno o de nitrógeno de un fármaco puede dar lugar a profármacos, el requisito de la etapa inventiva se satisface los ensayos comparativos (véanse tablas 1 y 2) muestran claramente un efecto sorprendente cuando se compara la actividad farmacocinética y biológica de los compuestos reivindicados con el compuesto precursor LY354740. Dicho efecto se considera sorprendente y debido a este efecto se puede considerar una etapa inventiva (PCT Artículo 33 3).
Las presentes reivindicaciones 1 a 18, 20 están por tanto basadas en una etapa inventiva (PCT artículo 33 3).
- 3 La aplicabilidad industrial puede ser reconocida para las reivindicaciones 1 a 6, 15 a 18, 20.
- 4 Además se realizan los siguientes comentarios:
 - 4 1 Aunque la presente reivindicación 1 describe un compuesto específico, nominalmente el profármaco de LY354740, esta reivindicación está trazada como una reivindicación Markush-type.
 - 4 2 Las presentes reivindicaciones 19 y 21 no reúnen los requisitos del artículo 6 PCT y Regla 6 2ª PCT.
 - 4 3 La primera técnica según D1 no se menciona en la descripción.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/US 01/45866128
129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/50 C07C233/60 A61K31/195 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 696 577 A (LILLY CO ELI) 14 February 1996 (1996-02-14) cited in the application the whole document	1
A	EP 1 052 246 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 15 November 2000 (2000-11-15) claims 1-8	1
X	WO 00 04010 A (LILLY SA, DOMINGUEZ FERNANDEZ CARMEN (ES), EZQUERRA CARRERA JESUS) 27 January 2000 (2000-01-27) example 9	15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family numbers are listed in annex.

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 Apr 11 2002

Date of mailing of the international search report

03/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 551 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/US 01/45866

124

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0696577	A	14-02-1996	US 5750566 A 12-05-1998
			AP 758 A 10-09-1999
			AT 172186 T 15-10-1998
			AT 206915 T 15-11-2001
			AU 692276 B2 04-06-1998
			AU 2853095 A 22-02-1996
			AU 3325095 A 07-03-1996
			AU 3325195 A 07-03-1996
			AU 3364995 A 07-03-1996
			BG 62728 B1 30-06-2000
			BG 101213 A 31-03-1998
			BR 9503638 A 28-05-1996
			CA 2156024 A1 13-02-1996
			CA 2195779 A1 22-02-1996
			CA 2195782 A1 22-02-1996
			CN 1123272 A ,B 29-05-1996
			CZ 9502074 A3 15-05-1996
			DE 69505318 D1 19-11-1998
			DE 69523324 D1 22-11-2001
			DK 696577 T3 23-06-1999
			DK 776201 T3 26-11-2001
			EP 0696577 A1 14-02-1996
			EP 0776200 A1 04-06-1997
			EP 0776201 A1 04-06-1997
			ES 2122456 T3 16-12-1998
			ES 2162936 T3 16-01-2002
			FI 953837 A 13-02-1996
			HK 1013983 A1 14-07-2000
			HU 75524 A2 28-05-1997
			IL 114910 A 29-06-2000
			JP 2883297 B2 19-04-1999
			JP 8188561 A 23-07-1996
			JP 10504038 T 14-04-1998
			JP 11507008 T 22-06-1999
			NO 953191 A 13-02-1996
			NZ 272772 A 24-10-1997
			PL 309972 A1 19-02-1996
			RU 2152925 C1 20-07-2000
			SI 696577 T1 30-04-1999
			SK 13397 A3 09-07-1997
			TW 438741 B 07-06-2001
			WO 9604900 A1 22-02-1996
			WO 9604901 A1 22-02-1996
			WO 9605175 A1 22-02-1996
			US 5661184 A 26-08-1997
			US 5882671 A 16-03-1999
			US 5925782 A 20-07-1999
			US 5925680 A 20-07-1999
EP 1052246	A	15-11-2000	AU 734812 B2 21-06-2001
			AU 2183599 A 16-08-1999
			CA 2318800 A1 25-08-1999
			EP 1052246 A1 15-11-2000
			US 6316498 B1 13-11-2001
			CN 1295557 T 16-05-2001
			JP 11279129 A 12-10-1999
			WO 9938839 A1 05-08-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int l Application No
PCT/US 01/45866

125

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0004010	A	27-01-2000	AU 4922399 A	07-02-2000
			EP 1097149 A1	09-05-2001
			WO 0004010 A1	27-01-2000

132
126

INFORME INTERNACIONAL DE BUSQUEDA

Nº de expediente internacional
PCT/US 01/45866

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE SOLICITUD
IPC 7 C07C229/50 C07C233/80 A61K31/195 A61P25/00
Según la clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional e IPC

B CAMPOS INVESTIGADOS
Material mínimo comprobado en la búsqueda (sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
IPC 7 C07C A61K A61P

Publicaciones investigadas que sin embargo, no forman parte del material mínimo comprobado, en la medida que pertenecen a los campos de la búsqueda

Base de datos electrónica consultada en la búsqueda Internacional (nombre de la base de datos y conceptos de búsqueda eventualmente utilizados)
EPO-internal WPI Data BEILSTEIN Data CHEM ABS Data

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS FUNDAMENTALES

Categoría*	Denominación de la publicación, si es necesario, indicándose las partes relevantes	Resp. a reivindicación Nº
A	EP 0 698 577 A (LILLY CO ELI) 14 February 1998 (1998-02-14) cited in the application the whole document —	1
A	EP 1 052 246 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 15 November 2000 (2000-11 15) claims 1-8 —	1
X	WO 00 04010 A (LILLY SA, DOMINGUEZ FERNANDEZ CARMEN (ES), EZQUERRA CARRERA JESUS) 27 January 2000 (2000-01-27) Example 9 - / -	15

X Otras publicaciones se indican en la continuación del campo C X Véase el anexo Familia de patentes

* Categorías especiales de las publicaciones indicadas
"A" Publicación que define el estado general de la técnica pero que no debe considerarse especialmente relevante
"E" Documento anterior que sin embargo, no se ha publicado antes de la fecha de solicitud internacional o incluso posteriormente a ésta
"L" Publicación que hace dudosa la reivindicación de la prioridad o con la que se pretende comprobar la fecha de publicación de otra publicación indicada en el informe de búsqueda o que se indica por otra razón especial (según se indique)
"O" Publicación que se refiere a una descripción oral un uso una exposición u otras medidas
"P" Publicación que se ha publicado antes de la fecha de solicitud internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada
"T" Publicación posterior que se ha publicado después de la fecha de solicitud internacional o después de la fecha de prioridad y con la que no colisiona la solicitud indicándose sólo para la comprensión del principio en el que se basa la invención o de la teoría en la que se basa la misma
"X" Publicación de importancia especial solamente en base a esta publicación la invención reivindicada no puede considerarse nueva ni puede considerarse que la misma esté basada en una actividad inventiva
"Y" Publicación de importancia especial no puede considerarse que la invención reivindicada esté basada en una actividad inventiva si la publicación se asocia a una o a varias otras publicaciones de esta categoría y si esta asociación es evidente para un experto.
& Publicación que es miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la finalización de la búsqueda internacional
18 de abril de 2002

Fecha de envío del informe internacional de búsqueda
03/05/2002

Nombre y dirección postal de la Autoridad Internacional de Búsqueda
European Patent Office (Oficina Europea de Patentes)
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040 Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3016

Empleado autorizado

Gotses, G

INFORME INTERNACIONAL DE BUSQUEDA

U31
121

Datos respecto a publicaciones que forman parte de la misma familia de patentes				Nº de expediente Internacional PCT/US 01/45857	
Documento de patente indicado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP 0696577	A	14-02-1996	US	5750566 A	12-05-1998
			AP	758 A	10-09-1999
			AT	172186 T	15-10-1998
			AT	206915 T	15-11-2001
			AU	692276 B2	04-06-1998
			AU	2853095 A	22-02-1996
			AU	3325095 A	07-03-1996
			AU	3325195 A	07-03-1996
			AU	3364995 A	07-03-1996
			BG	62728 B1	30-06-2000
			BG	101213 A	31-03-1998
			BR	9503638 A	28-05-1996
			CA	2156024 A1	13-02-1996
			CA	2195779 A1	22-02-1996
			CA	2195782 A1	22-02-1996
			CN	1123272 A , B	29-05-1996
			CZ	9502074 A3	15-05-1996
			DE	69505318 D1	19-11-1998
			DE	69523324 D1	22-11-2001
			DK	696577 T3	23-06-1999
			DK	776201 T3	26-11-2001
			EP	0696577 A1	14-02-1996
			EP	0776200 A1	04-06-1997
			EP	0776201 A1	04-06-1997
			ES	2122456 T3	16-12-1998
			ES	2162936 T3	16-01-2002
			FI	953837 A	13-02-1996
			HK	1013983 A1	14-07-2000
			HU	75524 A2	28-05-1997
			IL	114910 A	29-06-2000
			JP	2883297 B2	19-04-1999
			JP	8188561 A	23-07-1996
			JP	10504038 T	14-04-1998
			JP	11507008 T	22-06-1999
			NO	953191 A	13-02-1996
			NZ	272772 A	24-10-1997
			PL	309972 A1	19-02-1996
			RU	2152925 C1	20-07-2000
			SI	696577 T1	30-04-1999
			SK	13397 A3	09-07-1997
			TW	438741 B	07-06-2001
			WO	9604900 A1	22-02-1996
			WO	9604901 A1	22-02-1996
			WO	9605175 A1	22-02-1996
			US	5661184 A	26-08-1997
			US	5882671 A	16-03-1999
			US	5925782 A	20-07-1999
			US	5925680 A	20-07-1999
EP 1052246	A	15-11-2000	AU	734812 B2	21-06-2001
			AU	2183599 A	16-08-1999
			CA	2318800 A1	25-08-1999
			EP	1052246 A1	15-11-2000
			US	6316498 B1	13-11-2001
			CN	1295557 T	16-05-2001
			JP	11279129 A	12-10-1999
			WO	9938839 A1	05-08-1999

INFORME INTERNACIONAL DE BUSQUEDA

1241
128

Datos respecto a publicaciones que forman parte de la misma familia de patentes

Nº de expediente internacional
PCT/US 01/45857

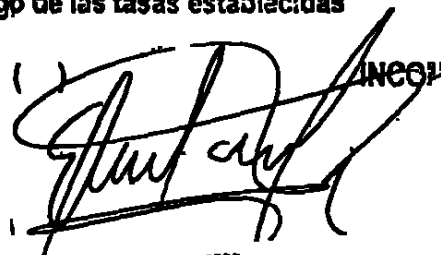
Documento de patente indicado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0004010	A	27-01-2000	
		AU 4922399 A	07-02-2000
		EP 1097149 A1	09-05-2001
		WO 0004010 A1	27-01-2000

30
129

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 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



Fecha Radicación 03/05/2003 00:00:00
Fecha (MIB) 2003-07-11 16:55:00
Trámite 1 011 PCT-PATENT 279 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 134



138
130

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
CARLOS R OLARTE
Apoderado
ELI LILLY AND COMPANY

Oficio N°
8715

ASUNTO	Radicación N°	03-58862
	Solicitud internacional	PCT/US01/45866
	Fecha inicio fase nacional	11/08/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de las reivindicaciones tal como fueron presentadas. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Unica de la SIC)
- ☐ Se solicita aclarar las reivindicaciones referidas en la solicitud y las referidas en la traducción
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001


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

17 OCT 2003

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