



AS: 107.727

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083690- -00001-0000

Fecha: 2008-08-12 16:44:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 36

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE

Nombre: **NEUROSEARCH A/S**

Dirección: 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, Dinamarca

Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca

Lugar de Constitución: Dinamarca

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 80 410.337 TP 57492

4 Número de expediente:

08-83690

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Estamos presentando nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio donde se han realizado algunas modificaciones, las cuales precisan el objetivo de la solicitud y no afectan en ningún sentido el alcance de la invención.

6

Comprobante de pago No. 08-56.859

Fecha 06 de agosto de 2008

7

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa por \$103.000

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒

Nueva Descripción y Reivindicaciones.

8

NOMBRE: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

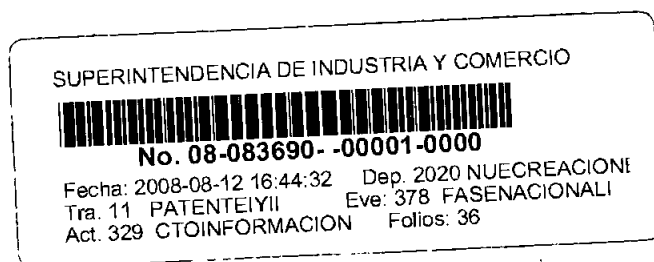
107727

✓
113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 56,859
FECHA : JULIO 16 DE 2008



**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3257505	16/07/2008	22,183,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

B
114

**NOVEDOSOS DERIVADOS DE CROMEN-2-ONA Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE REABSORCIÓN DEL
NEUROTRANSMISOR DE MONOAMINA**

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a novedosos derivados de cromen-2-ona, útiles como inhibidores de reabsorción del neurotransmisor de monoamina.

En otros aspectos la invención se refiere al uso de estos compuestos en un método para terapia y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

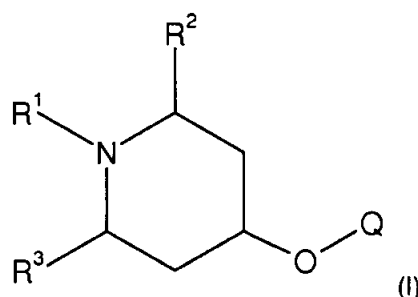
ARTE PREVIO

Los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) ofrecen actualmente eficacia en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central SNC, incluidos depresión y trastorno de pánico. Generalmente los SSRI son considerados por psiquiatras y médicos generales ("*primary care physicians*") como efectivos, bien tolerados y de fácil administración. No obstante, se asocian con un número de características indeseables.

En consecuencia, existe aún una fuerte necesidad de compuestos con un perfil farmacológico optimizado en lo que respecta a la actividad sobre la reabsorción de los neurotransmisores de monoamina serotonina, dopamina y noradrenalina, tal como el índice de reabsorción de serotonina versus la actividad de reabsorción de noradrenalina y dopamina.

SUMARIO DE LA INVENCION

En su primer aspecto, la invención provee un compuesto de Fórmula I:

C
MS

cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable,

en donde R^1 , R^2 , R^3 y Q son como se define a continuación.

En su segundo aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de un compuesto de la invención, cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un mamífero, incluido un humano, enfermedad, trastorno o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un cuerpo animal vivo, incluido un humano, enfermedad, trastorno o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central, método que comprende el paso de administrar a tal cuerpo animal vivo, necesitado de ello, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable.

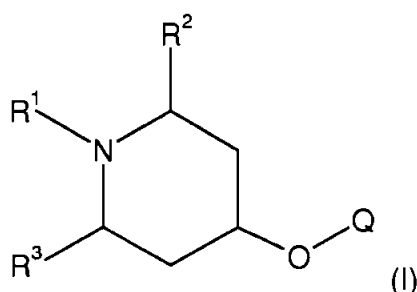
K
116

Otros objetos de la invención serán evidentes a la persona experta en el arte a partir de la siguiente descripción detallada y los ejemplos.

DIVULGACIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Derivados de cromen-2-ona

En su primer aspecto la presente invención provee compuestos de Fórmula I:



cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros,
o su sal farmacéuticamente aceptable,
en donde

Q representa un grupo cromen-2-ona;

el cual grupo cromen-2-ona se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo conformado por :

halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

R¹ representa hidrógeno o alquilo;

el cual alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo conformado por:

halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo; y

R² y R³ conjuntamente forman -(CH₂)-(CH₂)- o -(CH)=(CH)-.

6
117

En una incorporación del compuesto de Fórmula I, R^2 y R^3 conjuntamente forman $-(CH_2)-(CH_2)-$; y R^1 es como se define anteriormente. En una incorporación especial, R^1 representa alquilo, alquenilo o alcoxialquilo. En una incorporación adicional, R^1 representa C_{2-6} -alquilo, alquenilo o alcoxialquilo. En todavía otra incorporación, R^1 representa C_{2-6} -alquilo, tal como etilo o propilo, en particular isopropilo. En una incorporación adicional, R^1 representa alquenilo, tal como alilo. En todavía otra incorporación, R^1 representa alcoxialquilo, tal como alcoxietilo, en particular metoxietilo. En una incorporación adicional, R^1 representa hidrógeno. En todavía otra incorporación, R^1 representa alquilo, tal como metilo.

En una incorporación adicional del compuesto de Fórmula I, R^2 y R^3 conjuntamente forman $-(CH)=(CH)-$; y R^1 es como se define en la reivindicación 1. En una reivindicación especial, R^1 representa hidrógeno o alquilo. En una incorporación adicional, R^1 representa hidrógeno. En todavía otra incorporación, R^1 representa alquilo, tal como metilo.

En una incorporación adicional del compuesto de Fórmula I, Q representa cromo-2-on-ilo. En una reivindicación especial del compuesto de Fórmula I, Q representa cromo-2-on-7-ilo. En una reivindicación especial del compuesto de Fórmula I, Q representa cromo-2-on-6-ilo.

En todavía otra incorporación del compuesto de Fórmula I, Q representa cromo-2-on-ilo sustituido, tal como cromo-2-on-ilo halo, ciano o alquilo sustituido. En una reivindicación especial del compuesto de Fórmula I, Q representa cromo-2-on-7-ilo sustituido, tal como cromo-2-on-7-ilo halo, ciano o alquilo sustituido. En una reivindicación especial del compuesto de Fórmula I, Q representa cromo-2-on-6-ilo sustituido, tal como cromo-2-on-6-ilo, halo, ciano o alquilo sustituido.

En una incorporación adicional, Q representa cromo-2-on-ilo; el cual grupo cromo-2-on-ilo se sustituye en la posición 3 con un radical seleccionado del grupo conformado por: halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo.

118

En todavía otra incorporación especial, Q representa 3-halo-cromen-2-on-ilo, tal como 3-halo-cromen-2-on-6-ilo o 3-halo-cromen-2-on-7-ilo, En una reivindicación especial, Q representa 3-bromo-cromen-2-on-6-ilo, 3-bromo-cromen-2-on-7-ilo, 3-cloro-cromen-2-on-6-ilo o 3-cloro-cromen-2-on-7-ilo.

En otra incorporación especial, Q representa 3-ciano-cromen-2-on-ilo, tal como 3-ciano-cromen-2-on-6-ilo o 3-ciano-cromen-2-on-7-ilo.

En otra incorporación especial, Q representa alquil-ciano-cromen-2-on-ilo, tal como metil-ciano-cromen-2-on-ilo, tal como 4-metil-3-ciano-cromen-2-on-ilo. En una incorporación especial, Q representa 4-metil-3-ciano-cromen-2-on-6-ilo o 4-metil-3-ciano-cromen-2-on-7-ilo.

En una reivindicación especial el compuesto químico de la invención es

exo-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo;
exo-6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-3-bromo-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-3-cloro-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo;
exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-[8-(2-Metoxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Allyl-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-3-Cloro-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Cualquier combinación de dos o más de las incorporaciones, como se describen anteriormente, se considera dentro del ámbito de la presente invención.

Definición de Radicales

En el contexto de esta invención halo representa fluoro, cloro, bromo o yodo. En el contexto de esta invención un grupo alquilo designa una cadena de hidrocarburo recto o ramificado, saturado, univalente. La cadena hidrocarburo contiene preferiblemente de uno a seis átomos de carbono (C_{1-6} -alquilo), incluidos pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En una incorporación preferida alquilo representa un grupo C_{1-4} -alquilo, incluidos butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario. En otra incorporación preferida de esta invención alquilo representa un grupo C_{1-3} -alquilo, el cual puede en particular ser metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En el contexto de esta invención un grupo alquenilo designa una cadena carburo que contiene uno o más enlaces dobles, incluidos di-enos, tri-enos y poli-enos. En una incorporación preferida el grupo alquenilo de la invención consta de dos a seis átomos de carbono (C_{2-6} -alquenilo), incluido por lo menos un enlace doble. En una incorporación muy preferida el grupo alquenilo de la invención es etenilo; 1- ó 2-propenilo; 1-, 2- ó 3- butenilo, o 1,3-butadienilo; 1-, 2-, 3-, 4- ó 5-hexenilo, o 1,3-hexadienilo, o 1,3,5-hexatrienilo.

En el contexto de esta invención un grupo alquinilo designa una cadena carburo que contiene uno o más enlaces triples, incluidos di-inos, tri-inos y poli-inos. En una incorporación preferida el grupo alquinilo de la invención consta de dos a seis átomos de carbono (C_{2-6} -alquinilo), incluido por lo menos un enlace triple. En su incorporación muy preferida el grupo alquinilo de la invención es etinilo; 1-, ó 2-propinilo; 1-, 2-, ó 3- butinilo, o 1,3-butadiinilo; 1-, 2-, 3-, 4-pentinilo, o 1,3-pentadiinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, ó 5-hexinilo, o 1,3-hexadiinilo o 1,3,5-hexatriinilo.

En el contexto de esta invención un grupo cicloalquilo designa un grupo alquilo cíclico, que contiene preferiblemente desde tres a siete

9
120

átomos de carbono (C_{3-7} -cicloalquilo), incluidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi es O-alquilo, en donde alquilo es como se define anteriormente.

Cicloalcoxi significa O-cicloalquilo, en donde cicloalquilo es como se define anteriormente.

Cicloalquilalquilo significa cicloalquilo y alquilo como ya se anotó, significando por ejemplo, ciclopropilmetilo. Amino es NH_2 o NH -alquilo o N -(alquilo) $_2$, en donde alquilo es como se define anteriormente.

Sales Farmacéuticamente Aceptables

El compuesto químico de la invención puede proveerse en cualquier forma apropiada para la administración prevista. Formas apropiadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables, y formas pre- o profármaco del compuesto químico de la invención.

Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las sales de adición de ácido orgánico e inorgánico no tóxicas tales como el clorhidrato, el hidrobromuro, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinnamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftalen-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato y similares. Tales sales pueden formarse por procedimientos bien conocidos y descritos en el arte.

Otros ácidos, tales como ácido oxálico, que puedan no considerarse farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener un compuesto químico de la invención y su sal de ácido farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto químico de la invención incluyen, sin limitación, la sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colina, lisinio, y amonio y

10
121

similares, de un compuesto químico de la invención que contiene un grupo aniónico. Tales sales catiónicas pueden formarse por procedimientos bien conocidos y descritos en el arte.

En el contexto de esta invención las "sales de onio" de compuestos con contenido de N se contemplan igualmente como sales farmacéuticamente aceptables. "Sales de onio" preferidas incluyen las sales de alquil-onio, las sales de cicloalquil-onio y las sales de cicloalquilalquil-onio.

Ejemplos de formas de pre- o profármacos del compuesto químico de la invención incluyen ejemplos de profármacos apropiados de las sustancias de acuerdo con la invención, incluidos compuestos modificados en uno o más grupos derivables o reactivos del compuesto precursor. De interés particular son compuestos modificados en un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, o un grupo amino. Ejemplos de derivados apropiados son ésteres o amidas.

El compuesto químico de la invención puede proveerse en formas solubles o insolubles junto con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol y similares. Formas solubles pueden incluir así mismo formas hidratadas tales como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato y similares. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a las formas insolubles para los propósitos de esta invención.

Isómeros Estéricos

Se observará por los expertos en el arte que los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas – incluidos enantiómeros, diastereómeros y cis-trans-isómeros.

Por ejemplo, el grupo O-Q de Fórmula I puede estar en particular en la configuración *exo* o *endo* relativa al anillo azabíclico.

La invención incluye la totalidad de tales isómeros y cualesquiera de sus mezclas, incluidas mezclas racémicas.

H
122

Las formas racémicas pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos y técnicas conocidos. Una forma de separar las sales isoméricas es mediante el empleo de un ácido ópticamente activo y liberar el compuesto amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos se basa cromatografía en una matriz ópticamente activa. En consecuencia, compuestos racémicos de la presente invención pueden resolverse en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionaria de sales d- o l- (tartratos, mandelatos, o alcanforsulfonato).

Los compuestos químicos de la presente invención pueden resolverse igualmente por la formación de amidas diastereoméricas mediante reacción de los compuestos químicos de la presente invención con un ácido carboxílico activado ópticamente activo tal como el derivado de (+) o (-) fenilalanina, (+) o (-) fenilglicina, ácido (+) o (-) canfánico o por la formación de carbamatos diastereoméricos mediante reacción del compuesto químico de la presente invención con un cloroformiato ópticamente activo, o similares.

Métodos adicionales para la resolución de los isómeros ópticos son conocidos en el arte. Tales métodos incluyen los descritos por *Jaques J, Collet A, & Wilen S* en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Compuestos ópticamente activos pueden prepararse además de materiales de partida o intermedios ópticamente activos.

Compuestos Marcados

Los compuestos de la invención pueden usarse en su forma marcada o no marcada. En el contexto de esta invención el compuesto marcado tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo con una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa hallados usualmente en la naturaleza. La marcación permitirá una fácil cuantificación del compuesto citado.

Los compuestos marcados de la invención pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, radio-trazadores, o agentes de monitoreo en varios métodos de diagnóstico, y localización de receptores *in vivo* ("*in vivo receptor imaging*").

El isómero marcado de la invención contiene preferiblemente por lo menos una radionúclido como marca. Radionúclidos que emiten positrones son todos candidatos para uso. En el contexto de esta invención el radionúclido se selecciona preferiblemente de ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , y ^{18}F .

El método físico para detectar el isómero marcado de la presente invención puede seleccionarse de tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía computarizada de emisión de fotón (SPECT), resonancia magnética espectroscópica (MRS), imagen de resonancia magnética (MRI), y tomografía axial computarizada (CAT), o sus combinaciones.

Métodos de Preparación

Los compuestos químicos de la invención pueden prepararse por métodos convencionales de síntesis química, por ejemplo los descritos en los ejemplos prácticos. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o pueden prepararse por métodos convencionales a partir de químicos obtenibles en el comercio.

Además, un compuesto de la invención puede convertirse en otro compuesto de la invención usando métodos convencionales.

Los productos finales de las reacciones descritas en esta solicitud pueden aislarse por técnicas convencionales, por ejemplo mediante extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

Actividad Biológica

Los compuestos de la invención pueden examinarse con respecto a su capacidad de inhibir la reabsorción de las monoaminas dopamina, noradrenalina y serotonina en sinaptosomas, por ejemplo, como se describe

124

en WO 97/30997 (NeuroSearch A/S). Basándose en la actividad balanceada observada en estos exámenes, el compuesto de la invención se considera útil para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un mamífero, incluido un humano, enfermedad, trastorno o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central.

En una reivindicación especial, los compuestos de la invención se consideran útiles para el tratamiento, prevención o alivio de: trastorno del estado de ánimo, depresión, depresión atípica, depresión secundaria a dolor, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del humor inducido por sustancias, pseudodemencia, síndrome de Ganser, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, ataque de pánico, déficits de memoria, pérdida de memoria, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, obesidad, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno del comportamiento alimentario, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, demencia del envejecimiento, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, complejo demencia-síndrome de inmunodeficiencia adquirida, disfunción de la memoria en el envejecimiento, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno de estrés agudo, drogadicción, abuso de drogas, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso del tabaco, adicción al alcohol, alcoholismo, cleptomanía, dolor, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de migraña, cefalea tipo tensión, cefalea crónica tipo tensión, dolor asociado con depresión, fibromialgia, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, lumbalgia, dolor por cáncer, dolor de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, dolor pos-operatorio, síndrome de dolor pos-mastectomía (PMPS), dolor pos-apoplejía, neuropatía inducida por drogas, neuropatía diabética, dolor mantenido simpáticamente, neuralgia del trigémino, dolor de muelas, dolor

168
125

miofacial, el dolor de miembro fantasma pos-amputación, bulimia, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, síndrome de fase lútea tardía, síndrome pos-traumático, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, incontinencia por estrés, incontinencia imperiosa, incontinencia nocturna, disfunción sexual, eyaculación precoz, dificultad eréctil, disfunción eréctil, orgasmo precoz femenino, síndrome de las piernas inquietas, trastorno de movimiento periódico de los miembros, trastornos en el comportamiento alimentario, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, trastornos generalizados del desarrollo, autismo, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo de la niñez, limitaciones o trastornos de aprendizaje, trastornos de habilidades motoras, autismo, tricotilomanía, narcolepsia, depresión pos-apoplejía, lesión cerebral inducida por apoplejía, lesión neuronal inducida por apoplejía, enfermedad de Gilles de la Tourette, zumbido en los oídos, trastornos de contracciones nerviosas, trastornos dismórficos corporales, trastorno de oposición desafiante o incapacidades pos-apoplejía. En una incorporación preferida, los compuestos se consideran útiles para el tratamiento, prevención o alivio de depresión.

Se contempla en la actualidad que una posología apropiada del ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) está en el rango de desde alrededor de 0.1 a alrededor de 1000 mg API al día, más preferiblemente de desde alrededor de 10 a alrededor de 500 mg API al día, muy preferiblemente de desde alrededor de 30 a alrededor de 100 mg API al día, dependiendo, sin embargo, del modo exacto de administración, la forma en que se administra, la indicación considerada, el sujeto y, en particular, el peso corporal del sujeto involucrado y, además, la preferencia y experiencia del médico o veterinario encargado. Compuestos preferidos de la invención muestran actividad biológica en el rango sub-micromolar y micromolar, es decir, desde menos de 1 a alrededor de 100 μM .

18
126

Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto la invención provee composiciones farmacéuticas novedosas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto químico de la invención.

Aunque un compuesto químico de la invención para uso en terapia puede administrarse en la forma del compuesto químico en bruto, se prefiere introducir el ingrediente activo, opcionalmente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, en una composición farmacéutica junto con uno o más coadyuvantes, excipientes, sustancias portadoras, soluciones amortiguadoras, diluyentes, y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

En una incorporación preferida, la invención provee composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto químico de la invención, o su sal o derivado farmacéuticamente aceptable, junto con una o más sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y usados en el arte. La sustancia(s) portadora(s) tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para su receptor.

Composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser las apropiadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluida bucal y sub-lingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluida inyección o infusión cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intracerebral, intraocular), o las en una forma apropiada para administración por inhalación o insuflación, incluida administración de polvos y aerosoles líquidos, o mediante sistemas de liberación sostenida. Ejemplos apropiados de sistemas de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención, las cuales matrices pueden estar en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas.

Por lo tanto, el compuesto químico de la invención, junto con un coadyuvante, sustancia portadora, o diluyente convencional, puede ponerse

16
127

en la forma de composiciones farmacéuticas y sus posologías unitarias. Tales formas incluyen sólidos y, en particular, tabletas, cápsulas rellenas, formas en polvo y gránulos, y líquidos, en particular soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones, emulsiones, elíxires, y cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, supositorios para administración rectal, y soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Tales composiciones farmacéuticas y sus presentaciones farmacéuticas unitarias pueden incluir ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo en proporción con el rango posológico diario previsto que se va a emplear.

El compuesto químico de la presente invención puede administrarse en una amplia variedad de presentaciones farmacéuticas orales y parenterales. Será obvio a los expertos en el arte que las siguientes presentaciones farmacéuticas pueden contener, como el componente activo, un compuesto químico de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto químico de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas de un compuesto químico de la presente invención, sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidas o líquidas. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, cápsulas amiláceas, supositorios y gránulos dispersables. Una sustancia portadora sólida puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, preservantes, agentes desagregantes de tabletas, o un material encapsulante.

En polvos, la sustancia portadora es un sólido finamente dividido, que es una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En tabletas, el componente activo se mezcla con la sustancia portadora con la capacidad aglutinante necesaria en proporciones apropiadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

128

Los polvos y tabletas contienen preferiblemente desde cinco o diez a alrededor de setenta por ciento del compuesto activo. Sustancias portadoras apropiadas son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera con bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" tiene como finalidad incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como sustancia portadora, proveyendo una cápsula en la cual el componente activo, con o sin sustancias portadoras, se rodea por una sustancia portadora, la cual está así en asociación con él. Análogamente, se incluyen cápsulas amiláceas y pastillas para chupar. Tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas amiláceas y pastillas para chupar pueden usarse como formas sólidas apropiadas para administración oral.

Para preparar supositorios, una cera con bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicérido de ácido graso o manteca de cacao, se funde primeramente y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, mediante agitación, por ejemplo. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, mediante ello, solidificar.

Composiciones apropiadas para administración vaginal pueden presentarse como dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o atomizadores que contienen, además del ingrediente activo, aquellas sustancias portadoras conocidas en el arte por ser apropiadas.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilén glicol-agua. Por ejemplo, preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución acuosa de polietilén glicol.

Por lo tanto, el compuesto químico de acuerdo con la presente invención puede formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección intravenosa rápida o infusión continua) y puede presentarse en forma farmacéutica unitaria en ampollas,

129

jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o envases de dosis múltiples con un preservante agregado. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en la forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución, para constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua libre de pirógenos, estéril, antes del empleo.

Soluciones acuosas apropiadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes apropiados, según se desee.

Suspensiones acuosas apropiadas para uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, previstas para conversión antes del empleo en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del componente activo tales preparaciones pueden contener colorantes, saborizantes, estabilizantes, soluciones amortiguadoras, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para administración tópica a la epidermis el compuesto químico de la invención puede formularse como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas, por ejemplo, pueden formularse con una base acuosa y oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelatinizantes. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, generalmente, contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

18 130

Composiciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, que contienen el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y lavados bucales que contienen el ingrediente activo en una sustancia portadora líquida apropiada.

Soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o atomizador. Las composiciones pueden proveerse en dosis única o dosis múltiples.

La administración al tracto respiratorio puede lograrse igualmente mediante de una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se provee en un envase a presión con un propelente apropiado tal como un clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas apropiado. Convenientemente el aerosol puede contener además un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de medicamento puede controlarse mediante la provisión de una válvula de medición.

Alternativamente los ingredientes activos pueden proveerse en la forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo apropiada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente la sustancia portadora polvo formarán un gel en la cavidad nasal. La composición de polvo pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o empaques blíster de las cuales puede administrarse el polvo por medio de un inhalador.

En composiciones previstas para administración al tracto respiratorio, incluidas composiciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un pequeño tamaño de partícula por ejemplo del orden de 5 micrones o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en el arte, por ejemplo mediante micronización.

20
131

Cuando se desea, pueden emplearse las composiciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas están preferiblemente en presentaciones farmacéuticas unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La presentación farmacéutica puede ser una preparación empacada, conteniendo el empaque cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas y polvos empacados en frasquitos o ampollas. Además, la presentación farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, tableta, cápsula amilácea, o pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma empacada.

Tabletas o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa e infusión continua son composiciones preferidas.

Otros detalles sobre técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad de ingrediente activo, que mejora los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad, a saber, ED_{50} y LD_{50} , pueden determinarse mediante procedimientos farmacológicos estándar en cultivos de células o animales experimentales. La relación de dosis entre efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse por la relación LD_{50}/ED_{50} . Se prefieren composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos elevados.

Por supuesto la dosis administrada tiene que ajustarse cuidadosamente a la edad, peso y estado del individuo que se está tratando, así como la vía de administración, presentación y régimen farmacéuticos, y el resultado deseado, y la posología exacta debe determinarse lógicamente por el facultativo.

La posología efectiva depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se está tratando, y queda a discreción del médico, y puede

24
132

variarse mediante titulación de la posología a las circunstancias particulares de esta invención para producir el efecto terapéutico deseado. No obstante, se contempla actualmente que composiciones farmacéuticas que contienen de desde alrededor de 0.1 a alrededor de 500 mg de ingrediente activo por dosis individual, preferiblemente de desde alrededor de 1 a alrededor de 100 mg, muy preferiblemente de desde alrededor de 1 a alrededor de 10 mg, son apropiadas para tratamientos terapéuticos.

El ingrediente activo puede administrarse en una o varias dosis al día. En ciertos casos puede obtenerse un resultado satisfactorio con una dosis tan baja como 0.1 µg/kg i.v. y 1 µg/kg p.o. Se considera actualmente que el límite superior del rango de posología es de alrededor de 10 mg/kg i.v. y 100 mg/kg p.o. Rangos preferidos van desde alrededor de 0.1 µg/kg a alrededor de 10 mg/kg/día i.v., y desde alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 100 mg/kg/día p.o.

Métodos de Terapia

En otro aspecto la invención provee un método para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un cuerpo animal vivo, incluido un humano, enfermedad, trastorno o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central, y método que comprende administrar a tal cuerpo animal vivo, incluido un humano, necesitado de ello, una cantidad efectiva de un compuesto químico de la invención.

Actualmente se contempla que rangos posológicos apropiados son 0.1 a 1000 miligramos diariamente, 10-500 miligramos diariamente y, especialmente 30-100 miligramos diariamente, dependiendo, como es habitual, del modo exacto de administración, la forma en que se administra, la indicación a la cual se dirige la administración, el sujeto involucrado y el peso corporal del sujeto involucrado y, además, la preferencia y experiencia del médico o veterinario encargado.

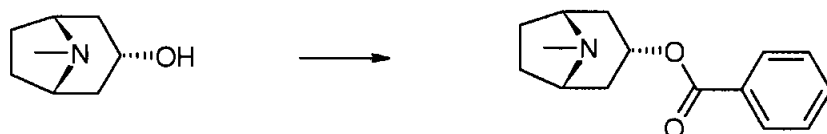
22
133

EJEMPLOS

La invención se ilustra además con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden en ningún modo limitar el ámbito de la invención como se reivindica.

Ejemplos de Preparación

Todas las reacciones que implican reactivos o intermedios sensibles al aire se llevaron a cabo bajo nitrógeno y en disolventes anhidros. Se utilizó sulfato de magnesio como agente desecante en los procedimientos de las reacciones adicionales llevadas a cabo después de la reacción química principal para obtener el producto principal ("*workup-procedures*") y los disolventes se evaporaron bajo presión reducida.



8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster de ácido *endo*-benzoico

Cloruro de benzoilo (84.3 g, 600 mmol) se agregó durante 30 minutos a <30 °C a una mezcla de tropina (70.6 g, 500 mmol), *terc*-butóxido de potasio (67.3 g, 600 mmol) y THF (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas. Se agregó agua (1 L) seguida por extracción con éter dietílico (2 x 500 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 200 ml) seguida por una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml). La otra fase éter se secó y se agregó ácido clorhídrico en etanol (170 ml, 3 M). El clorhidrato precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. La base libre se obtuvo agregando un exceso de amoníaco acuoso seguido por extracción con una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico. Rendimiento 66.8 g (54%).

27
134**8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster de ácido *endo*-benzoico**

2,2,2-Tricloroetilcloroformiato (75.0 ml, 544 mmol) se agregó gota a gota a una mezcla de 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster de ácido *endo*-benzoico (66.8 g, 272 mmol) y tolueno seco (500 ml). La mezcla se dejó agitar durante 1 hora a temperatura de la sala, seguida por 15 horas a 100°C. Se agregó agua (250 ml) seguida por agitación durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 200 ml). La mezcla del intermedio triclorometil éster de ácido 3-benzoiloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico se secó y se evaporó. Se agregó ácido acético (350 ml) seguido por la adición de zinc (53.4 g, 817 mmol) durante un período de 3 horas. Se agregó agua (100 ml), se enfrió agregando hielo y se hizo alcalino agregando amoníaco acuoso concentrado (aproximadamente: 400 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 300 ml). Rendimiento 44.5 g (61 %).

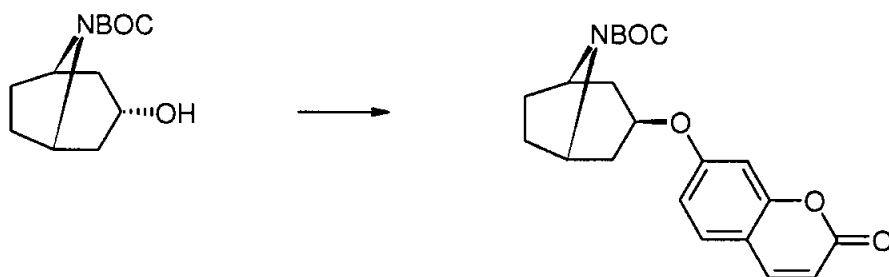
***tert*-Butil éster de ácido *endo*-3-benzoiloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico**

Di-*tert*-butil-dicarbonato (39.9 g, 183 mmol) disuelto en THF (100 ml) se agregó a una mezcla agitada de 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster de ácido *endo*-benzoico (44.5 g, 166.4 mmol), trietilamina (67.4 g, 666 mmol) y THF (250 ml) durante 0.5 hora a temperatura de la sala, seguida por agitación durante 1 hora. Se agregó agua (1 L) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). La fase éter recogida se lavó dos veces con agua (2 x 200 ml), se secó y se evaporó. Rendimiento 60.1 g (100%).

24
135

***tert*-Butil éster de ácido *endo*-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico**

Una mezcla de *tert*-butil éster de ácido *endo*-3-benzoiloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (55.0 g, 166 mmol), hidróxido de potasio (11.2 g 199 mmol) y etanol (99%, 400 ml) se agitó durante 3 días a temperatura de la sala. Se separó benzoato de potasio por filtración y el filtrado se evaporó. Se agregó éter dietílico (200 ml) y el benzoato de potasio restante se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El producto se trituró con petróleo. Rendimiento 30.0 g (80%). Mp 139.5- 140.8°C.



Método 1

***exo*-7-(8-*tert*-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona**

Trifenilfosfina (7.5 g, 28.6 mmol) se disolvió en dioxano (70 ml) y se enfrió a 8°C. Se agregó dietilazodicarboxilato (5.0 g, 28.6 mmol) a la mezcla por debajo de 15°C, seguido por agitación durante 15 minutos. *tert*-Butil éster de ácido *endo*-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (5.0 g, 22.0 mmol) y 7-hidroxicumarina (4.3 g, 26.4 mmol) se agregaron a la mezcla. La temperatura se elevó debido a una reacción exotérmica. La mezcla se dejó agitar durante 15 horas a temperatura de la sala. Se agregó agua (200 ml) seguida por extracción con éter dietílico (2 x 100 ml). La mezcla se secó y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice con diclorometano y 5% metanol como disolvente. El producto crudo se disolvió en éter dietílico (200 ml) y

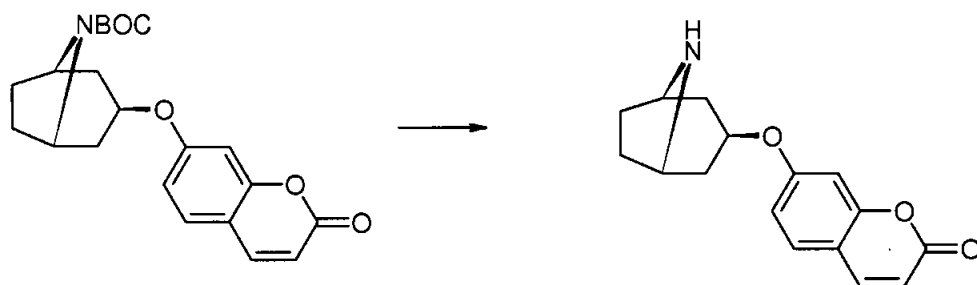
25
136

se lavó con hidróxido de sodio acuoso (3 x 200 ml, 1 M). El producto se secó y se evaporó. Rendimiento 5.32 g (65%).

***tert*-Butil éster de ácido *exo*-3-(3-ciano-2-oxo-2*H*-cromen-7-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (intermedio)**

Se preparó de acuerdo con método 1 de 7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo y *tert*-butil éster de ácido *endo*-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico.

Método 2A



Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-*H*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona

Una mezcla de *exo*-7-(8-*tert*-butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona (0.60 g, 1.6 mmol) y ácido clorhídrico (10 ml, 1 M) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 1 hora. Se agregó éter dietílico (50 ml) y el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico (10 ml). Rendimiento 0.28 g (57%). Mp > 300°C.

Método 2B

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-3-bromo-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona

Una mezcla de *exo*-7-[(8-*tert*-butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-3-bromo-cromen-2-ona (30 g, 65.3 mmol) y cloruro de hidrógeno en ácido acético (500 ml, 1 M) se agitó a temperatura de la sala durante 3 horas. Se agregó éter dietílico (500 ml), la precipitación se agitó y se aisló

26
137

mediante filtración. Rendimiento 25 g (99%). LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ muestra 350.0405 Da. Calc. 350.039182 Da, dev. 3.8 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo

Se preparó de *tert*-butil éster de ácido *exo*-3-(3-ciano-2-oxo-2*H*-cromen-7-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico de acuerdo con el método 2B. LC-ESI- HRMS de $[M+H]^+$ muestra 297.1238 Da. Calc. 297.123918 Da, dev. -0.4 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-6-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-3-bromo-cromen-2-ona

Se preparó de *tert*-butil éster de ácido *exo*-3-(3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-6-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico de acuerdo con método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ muestra 350.0379 Da. Calc. 350.039182 Da, dev. -3.7 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-3-cloro-cromen-2-ona

Se preparó de *tert*-butil éster de ácido *exo*-3-(3-cloro-2-oxo-2*H*-cromen-7-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico de acuerdo con método 2B. LC-ESI- HRMS de $[M+H]^+$ muestra 306.0894 Da. Calc. 306.089697 Da, dev. -1 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo

Se preparó de *tert*-butil éster de ácido *exo*-3-(3-ciano-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico de acuerdo con método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ muestra 311.1401 Da. Calc. 311.139568 Da, dev. 1.7 ppm.

204
138**Método 3****Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona**

Una mezcla de *exo*-7-(8-*H*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona (3.1 g, 10.1 mmol), hidruro de sodio, 60% en aceite mineral (0.29 g 12.1 mmol), yodoetano (2.46 g, 15.8 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas. El clorhidrato se precipitó agregando etanol (75 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml). El producto cristalino se recrystalizó de etanol (100 ml, 96%). Rendimiento 1.71 g (51%). LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 300.1596 Da. Calc. 300.159969 Da, dev. -1.2 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona

Se preparó de acuerdo con método 1A de *exo*-7-(8-*H*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 314.1746 Da. Calc. 314.175619 Da, dev. -3.2 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-[8-(2-metoxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]-cromen-2-ona

Se preparó de acuerdo con método 1A de *exo*-7-(8-*H*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 330.1691 Da. Calc. 330.170534 Da, dev. -4.3 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona

Se preparó de acuerdo con método 1A de *exo*-7-(8-*H*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 312.1584 Da. Calc. 312.159969 Da, dev. -5 ppm.

28
139**Método 4A****Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)oxi)-cromen-2-ona**

2,2,2-Tricloroetil cloroformiato (3.7 g, 17.6 mmol) se agregó a una mezcla de *exo*-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-iloxi)-cromen-2-ona (1.0 g, 3.5 mmol) y tolueno (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura de la sala, seguida por 15 horas a 100°C. Se agregó agua (10 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 25 ml). La mezcla cruda obtenida por evaporación se disolvió en ácido acético (10 ml) y agua (10 ml). Se agregó polvo de zinc (2.3 g, 35.3 mmol) a la mezcla en porciones agitando durante 5 horas. Se agregó agua helada (20 ml) seguida por amoníaco acuoso concentrado (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La sal de ácido clorhídrico se precipitó agregando ácido clorhídrico disuelto en etanol a la base libre disuelta en éter dietílico. Rendimiento 70 mg (5%). Mp >280°C (dec). LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 270.1117 Da. Calc. 270.113019 Da, dev. -4.9 ppm.

Método 4B**Sal de ácido clorhídrico de *exo*-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-iloxi)-cromen-2-ona**

Una mezcla de dietilazodicarboxilato (10.5 g, 60.3 mmol) en dioxano (100 ml) se agregó a trifenilfosfina (15.8 g, 60.3 mmol), disuelta en dioxano (80 ml) a temperatura de la sala. La mezcla se agitó durante 15 minutos. *endo*-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ol (7.0 g, 50.3 mmol) disuelto en dioxano (30 ml) se agregó a la mezcla a 15°C, seguido por 7-hidroxycumarina (9.0 g, 55.3 mmol). La temperatura se elevó a 30°C debido a una reacción exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura de la sala de un día para otro, seguida por reflujo durante 4 horas. Se agregaron agua (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso (15 ml, 4 M) y se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase acuosa se hizo alcalina agregando hidróxido de sodio (50 ml, 4 M), seguido por extracción con éter dietílico (3 x 100 ml). Rendimiento 1.2 g (8%). La sal de ácido clorhídrico se preparó agregando

28
140

una mezcla de ácido clorhídrico disuelto en etanol. Mp >275°C. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 284.1275 Da. Calc. 284.128669 Da, dev. -4.1 ppm.

Método 4C

endo-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (intermedio)

Una mezcla de polvo de zinc (10 g) y ácido clorhídrico (10 ml, 1 M) se agitó durante 1 minuto y se lavó con ácido clorhídrico (3 x 10 ml, 1 M) y agua (5 x 10 ml), seguida por sulfato de cobre acuoso (25 ml, 2%), agua (5 x 10 ml), etanol (10 ml, 96%) y éter dietílico (10 ml), seguido por secamiento. El compuesto del título se preparó de trihidrato de hidrobromuro de escopolamina y polvo de zinc, seguido por hidrólisis mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso de acuerdo con Tetrahedron Letters 42 (2001), p. 1975.

Método 5

exo-7-[(8-*terc*-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-3-bromocromen-2-ona (intermedio)

Bromo (1.38 ml, 27.0 mmol) se agregó a una mezcla de *exo*-7-(8-*terc*-butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona (7.8 g, 21.0 mmol), ácido acético (150 ml) y acetato de sodio (5.2 g, 63.0 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura de la sala. Se agregó agua (100 ml). La precipitación se filtró y se lavó con agua (10 ml), metanol (5 ml) y éter dietílico (20 ml). Rendimiento 7.5 g (79%).

***terc*-Butil éster de ácido *exo*-3-(3-cloro-2-oxo-2*H*-cromen-7-iloxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico** (intermedio)

Se preparó de acuerdo con método 5 de *exo*-7-(8-*terc*-butoxicarbonil-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona y cloro (en vez de bromo), disuelto en ácido acético.

***tert*-Butil éster de ácido *exo*-3-(3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-6-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (intermedio)**

Se preparó de acuerdo con método 5 *tert*-butil éster de ácido 3-(2-oxo-2*H*-cromen-6-iloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico.

***exo*-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona base libre**

Se preparó de acuerdo con método 5 de *exo*-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 364.0547 Da. Calc. 364.054832 Da, dev. -0.4 ppm.

Sal de ácido clorhídrico de *exo*-3-cloro-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona

Se preparó de acuerdo con método 5 de *exo*-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona y cloro (en vez de bromo), disuelto en ácido acético. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ muestra 320.1068 Da. Calc. 320.105347 Da, dev. 4.5 ppm.

Ejemplo de Prueba

Actividad de inhibición *in vitro*

Un número de compuestos se examinaron con respecto a su capacidad de inhibir la reabsorción de los neurotransmisores de monoamina dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) en sinaptosomas como se describe en WO 97/16451.

Los valores de prueba se dan como IC₅₀ (la concentración (μM) de la sustancia de prueba que inhibe la unión específica de ³H-DA, ³H-NA, o ³H-5-HT by 50%).

Los resultados de prueba obtenidos examinando compuestos seleccionados de la presente invención aparecen en la siguiente tabla:

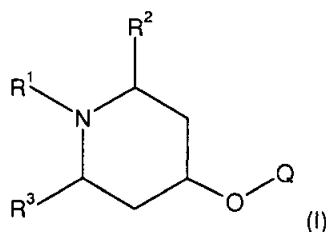
3P
142

Tabla 1

Compuesto de prueba	Absorción de DA IC ₅₀ (μM)	Absorción de NA IC ₅₀ (μM)	Absorción de 5-HT IC ₅₀ (μM)
<i>Primer compuesto de Método 2B:</i> exo-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo-[3.2.1] oct-3-iloxi)-cromen-2-ona	0.044	0.017	0.0012
<i>Segundo último compuesto de Método 2B:</i> exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3- iloxi)-3-cloro-cromen-2-ona	0.054	0.014	0.00059
<i>Primer compuesto de Método 4B:</i> exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1] oct- 6-en-3-iloxi)-cromen-2-ona	0.70	0.72	0.036

3R
143**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de Fórmula I:



cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros,
o su sal farmacéuticamente aceptable,
en donde

Q representa un grupo cromen-2-ona;

el cual grupo cromen-2-ona se sustituye opcionalmente con uno
o más radicales seleccionados independientemente del grupo
conformado por :

halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino,
nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

R¹ representa hidrógeno o alquilo;

el cual alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más
radicales seleccionados independientemente del grupo
conformado por :

halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino,
nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo; y

R² y R³ conjuntamente forman -(CH₂)-(CH₂)- o -(CH)=(CH)-.

2. El compuesto químico de la reivindicación 1, en donde
R² y R³ conjuntamente forman -(CH₂)-(CH₂)-; y
R¹ es como se define en la reivindicación 1.
3. El compuesto químico de la reivindicación 2, en donde
R¹ representa alquilo, alquenilo o alcoxilalquilo.

4. El compuesto químico de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 conjuntamente forman $-(CH)=(CH)-$; y R^1 es como se define en la reivindicación 1.
5. El compuesto químico de la reivindicación 4, en donde R^1 representa hidrógeno o alquilo.
6. El compuesto químico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde
Q representa cromen-2-on-ilo; el cual grupo cromen-2-on-ilo se sustituye en la posición 3 con un radical seleccionado del grupo conformado por:
halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo.
7. El compuesto químico de la reivindicación 1, el cual es
exo-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo;
exo-6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-3-bromo-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-3-cloro-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-3-carbonitrilo;
exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-[8-(2-Metoxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)oxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-iloxi)-cromen-2-ona;

exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;

exo-3-Cloro-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.
9. Uso del compuesto químico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un mamífero, incluido un humano, enfermedad, trastorno o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad, trastorno o afección es trastorno del estado de ánimo, depresión, depresión atípica, depresión secundaria a dolor, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del humor inducido por sustancias, pseudodemencia, síndrome de Ganser,

38
146

trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, ataque de pánico, déficits de memoria, pérdida de memoria, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, obesidad, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno del comportamiento alimentario, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, demencia del envejecimiento, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, complejo demencia-síndrome de inmunodeficiencia adquirida, disfunción de la memoria en el envejecimiento, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno de estrés agudo, drogadicción, abuso de drogas, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso del tabaco, adicción al alcohol, alcoholismo, cleptomanía, dolor, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de migraña, cefalea tipo tensión, cefalea crónica tipo tensión, dolor asociado con depresión, fibromialgia, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, lumbalgia, dolor por cáncer, dolor de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, dolor pos-operatorio, síndrome de dolor pos-mastectomía (PMPS), dolor pos-apoplejía, neuropatía inducida por drogas, neuropatía diabética, dolor mantenido simpáticamente, neuralgia del trigémino, dolor de muelas, dolor miofacial, el dolor de miembro fantasma pos-amputación, bulimia, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, síndrome de fase lútea tardía, síndrome pos-traumático, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, incontinencia por estrés, incontinencia imperiosa, incontinencia nocturna, disfunción sexual, eyaculación precoz, dificultad eréctil, disfunción eréctil, orgasmo precoz femenino, síndrome de las piernas inquietas, trastorno de movimiento periódico de los miembros, trastornos en el comportamiento alimentario, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, trastornos generalizados del desarrollo, autismo, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, transtorno desintegrativo de la niñez,

28/ ✓
147

limitaciones o trastornos de aprendizaje, trastornos de habilidades motoras, autismo, tricotilomanía, narcolepsia, depresión pos-apoplejía, lesión cerebral inducida por apoplejía, lesión neuronal inducida por apoplejía, enfermedad de Gilles de la Tourette, zumbido en los oídos, trastornos de contracciones nerviosas, trastornos dismórficos corporales, trastorno de oposición desafiante o incapacidades pos-apoplejía.

12. Un método para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un cuerpo animal vivo, incluido un humano, trastorno, enfermedad o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central, método que comprende el paso de administrar a tal cuerpo animal vivo, necesitado de ello, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable.

148

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
NEUROSEARCH A/S

REFERENCIA	Radicación No.	08 83690
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/051401
	Fecha inicio fase nacional	17/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

13246

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 Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. La declaración aportada (folio 80), no se acepta puesto que cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

150

AS: 107.727

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083690- -00003-0000

Fecha: 2008-12-15 16:53:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señora Jefe

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

RESPUESTA A OFICIO 13246 DEL 17 OCTUBRE 2008

REF: Expediente No. 08 083690 – Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/EP2007/051401

a favor de **NEUROSEARCH A/S**

Titulada: NOVEDOSOS DERIVADOS DE CROMEN-2-ONA Y SU USO COMO
INHIBIDORES DE REABSORCIÓN DEL NEUROTRANSMISOR DE MONOAMINA

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de la sociedad **NEUROSEARCH A/S**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 17 de octubre de 2008, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 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 Única de la SIC, me permito anexar los siguientes documentos:

1. Cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado, junto con su correspondiente traducción al castellano.
2. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora Jefe atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
Cra. 7 No.71-21, Torre B, Piso 4

Bogotá, 15 de diciembre de 2008
MEV/CAG/aac

151 2

(21) N° de solicitud: 08 083690

(22) Fecha de solicitud: 12-08-2008

(541) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **NEUROSEARCH A/S**

(72) Inventor(es): Dan PETERS, John Paul REDROBE, Elsebet Østergaard NIELSEN

(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad
PA 2006 00233
60/774,669

(32)

Fecha
17-02-2006
21-02-2006

(33)

País
DK
US

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha inicio fase nacional: 17-09-2008

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 13-02-2007

No. de solicitud: PCT/EP2007/051401

(87) Publicación internacional:

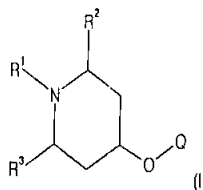
Fecha: 23-08-2007

No. Publicación: WO 2007/093604 A1

(54) Título: **NOVEDOSOS DERIVADOS DE CROMEN-2-ONA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE REABSORCIÓN DEL NEUROTRANSMISOR DE MONOAMINA**

(57) Reivindicación(es):

1. Un compuesto de Fórmula I:



cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros,
o su sal farmacéuticamente aceptable,
en donde
Q representa un grupo cromen-2-ona;

CONTINUA AL RESPALDO ...

el cual grupo cromo-2-na se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo conformado por :

halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno y alquino;

R¹ representa hidrógeno o alquilo;

el cual alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo conformado por :

halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno y alquino; y

R² y R³ conjuntamente forman $-(CH_2)-(CH_2)-$ o $-(CH)=CH)-$.

terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o cualquiera de sus isómeros, o cualquier mezcla de sus isómeros, o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un cuerpo animal vivo, incluido un humano, trastorno, enfermedad o afección que es sensible a la inhibición de la reabsorción de un neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central, método que comprende el paso de administrar a tal cuerpo animal vivo, necesitado de ello, una cantidad



GENERAL ASSIGNMENT

COPY 157

We, the undersigned

Dan PETERS
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Denmark

John Paul REDROBE
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Denmark

Elsebet Østergaard Nielsen
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Denmark

do hereby declare that we have assigned to

NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Denmark

all our rights to an invention relating to

**NOVEL CHROMEN-2-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MONOAMINE
NEUROTRANSMITTER RE-UP TAKE INHIBITORS**

disclosed in Danish Patent Application No. PA 2006 00233, filed on 17 February 2006
and International Patent Application No. PCT/EP2007/051401, filed on 13 February
2007, including the right to apply for and obtain patents in any and all countries for said
invention and the right to sell, assign or transfer the rights to the invention.

We will sign any and all documents and instruments necessary or required to obtain
patent protection based on this invention.

Place:

Ballerup

Date:

27/2 - 2007

Signature:

Dan Peters

In witness hereof

Name:

Tine Spærk

Name:

Tove Thomsen

Address:

Stenker 11

Address:

Kildedalen 92765 SmørumDK-2900-Hellerup

Place:

Ballerup

Date:

27/2/2007

Signature:

John Paul Redrobe

In witness hereof

Name:

Jesper Christensen

Name:

Hanne Stendergaard

Address:

AGERLANDSVEJ 9

Address:

Rindø Alle 3

Jesper Christensen

Hanne Stendergaard

Place:

Ballerup

Date:

27-2-2007

Signature:

Elsebet Østergaard Nielsen

Elsebet Østergaard Nielsen

In witness hereof

Name:

Susanne K. Hansen

Name:

Anne B. Fischer

Address:

Kringlevvej 24

Address:

Bredland 1

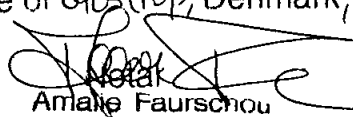
4040 Jyllinge

2850 Nørre

NOTARIUS
DOMSTOLE
GLOSTRUP
155

TRUE COPY CERTIFIED

Notariate of Glostrup, Denmark, 2008, October 30


Anette Faurschou

NOTARIUS PUBLICUS



Grundafg. 101466 06 0000.0021
60200-01875/2008

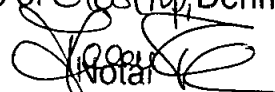
30.10.2008 RF
100,00 kr



NOTARIUS PUL

TRUE COPY CERTIFIED

Notariate of Glostrup, Denmark, 2008, November 3


Notar
Amalie Faurschou

NOTARIUS PUBLICUS



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

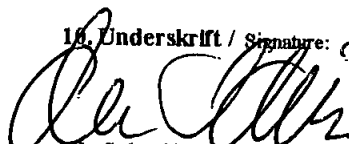
1. Land: Danmark
Country: Denmark

Dette offentlige dokument / This public document
2. er underskrevet af / has been signed by
Amalie Faurschou
3. i egenskab af / acting in the capacity of
Notar / Notary Public
4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Glostrup Retskreds / Glostrup County Court

Attesteret / Certified

5. i København
at Copenhagen
6. den 7. november 2008
the 07 November 2008
7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark
8. Nr. / N° DNK-00085807
9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:


Ole Schmidt



7
156

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **NEUROSEARCH A/S**,
firmada por los cedentes y el cesionario.

Nosotros, los abajo firmantes,

Dan PETERS
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

John Paul REDROBE
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

Elsebet Ostergaard Nielsen
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

por el presente declaramos que hemos cedido a

NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

Todos los derechos para una invención relativa a

**NOVEDOSOS DERIVADOS DE CROMEN-2-ONA Y SU USO COMO
INHIBIDORES DE REABSORCIÓN DEL NEUROTRANSMISOR DE
MONOAMINA**

Divulgado en la Solicitud de Patente danesa No. PA 2006 00233, presentada el 17 de febrero de 2006, y la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/EP2007/051401, presentada el 13 de febrero de 2007, incluyendo el derecho para solicitar y obtener patentes en cualquiera y en todos los países para dicha invención y el derecho a vender, ceder o transferir los derechos a la invención.

Nosotros firmaremos cualesquiera y todos los documentos e instrumentos necesarios o requeridos para obtener la protección de patente con base en esta invención.

Lugar: Ballerup

Fecha: 27/02/2007

Firma: _____ (Firma)
Dan Peters

En testimonio de lo cual

Nombre: (ilegible)

Nombre: Tove Thomsen

Dirección: Stenkcer II

Dirección: Kildedalen 9

2765 Sinorum

DK - 2900 - Hellerup

Lugar: Ballerup

Fecha: 27/02/2007

Firma: (Firma)
John Paul Redrobe

En testimonio de lo cual

Nombre: (ilegible)

Nombre: Hanne Saudergaard

Dirección: AGERLANDSVEJ 9

Dirección: (ilegible)

(ilegible)

DK - 2900 - Hellerup

Lugar: Ballerup

Fecha: 27/02/2007

Firma: (Firma)
Elsebet Ostergaard Nielsen

En testimonio de lo cual

Nombre: Susanne K. Hansen

Nombre: Anne B. Fischer

Dirección: Kringlenej

Dirección: Bredland 1

4040 Jyllinge

2850 Narum

Hay un sello que dice:

COPIA VERDADERA CERTIFICADA

Notariado de Glostrup, Dinamarca, 2008, noviembre 3

(Firma)

Notario

Amalle Faurschou

NOTARIO PÚBLICO

Hay otro sello que dice:

NOTARIUS PUBLICUS

DANMARKS DOMSTOLE

Hay otro sello que dice:

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Dinamarca

Este documento público

2. Ha sido firmado por Amalle Faurschou

3. Actuando en capacidad de Notario Público

4. lleva el sello/timbre de Corte del Condado de Glostrup

Certificado

5. En Copenague 6. el 7 de noviembre de 2008

7. por el Ministro de asuntos Exteriores de Dinamarca

8. No. DNK-00085807

9. Sello/Timbre 10. Firma:

Hay un sello que dice:

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES

(firma ilegible)
Ole Schmidt



2020

Bogotá D.C.,

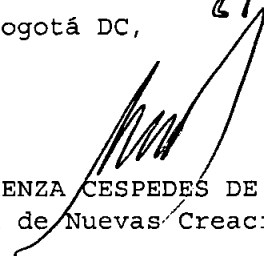
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
NEUROSEARCH A/S

REFERENCIA	Radicación No.	8 83690
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/051401
	Fecha inicio fase nacional	17/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9367
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 NOV. 2009


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall