

2.7

INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

8

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-107560

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: AGENTES TERAPÉUTICOS

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907

E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 30 de Septiembre de 2009

P2009/000165

Título, Comercio, No pago Excm.
Fm. 04-11-2004

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107560-00000-0000

Fecha: 2009-10-01 10:38:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000165

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1) Mark T. BILODEAU 2) Kausik K. NANDA 3) B. Wesley TROTTER

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/004336

Fecha Abril 3, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/124030

Fecha Octubre 16, 2008

6

Título (54) AGENTES TERAPÈUTICOS

(Folio 114)

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12, A61K 31/428, A61P 25/18, A61P 25/22, A61P 25/28

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 4, 2007

(31) Número de Solicitud

60/921,759

9

Comprobante de pago No. 09-73,297

Fecha Septiembre 29 de 2009

10

ANEXOS☒

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132.370

☐

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 acredite 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 CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 73,297
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107560- -00000-0000

Fecha: 2009-10-01 10:38:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

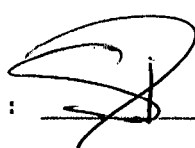
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800085	29/09/2009	4,392,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

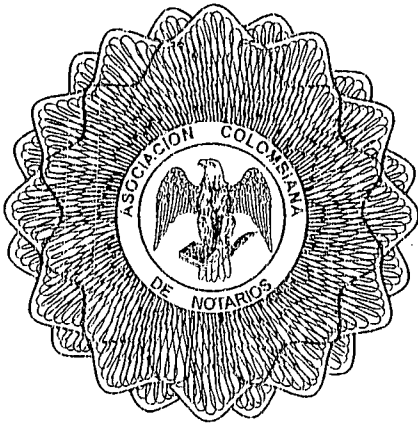
SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WK

4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -

TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),

ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA - - -

Se Dio
3 Copias
29 MAR. 2007

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -

NIT: 830122870-6. - - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de
edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con
número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad
legalmente constituida mediante escritura pública número mil
ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de
Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo
acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por
la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su
protocolización y declaró - - - - -

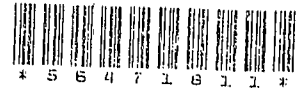
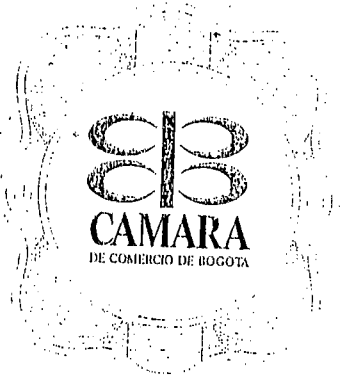
PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder
con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

PODER GENERAL - - - - -

El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA. -----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----"



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA
SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C250201058041(T0708

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :
NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK
N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :
CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 ; INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :
REFORMAS:
ESCRITURA FECHA NOTARIA CIUDAD INSCRIPCION FECHA
0001328 2003/07/04 00039 BOGOTA D.C. 00887749 2003/07/09

CERTIFICA :
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :
OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS-CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

NO. CUOTAS: 4,000.00

C.C. 00045483209
VALOR: \$40,000,000.00

RAISBECK LLINAS JAMES IAN

NO. CUOTAS: 4,000.00

C.C. 00079376996
VALOR: \$40,000,000.00

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

NO. CUOTAS: 4,000.00

C.C. 00079782747
VALOR: \$40,000,000.00

TOTALES

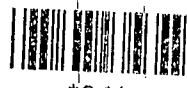
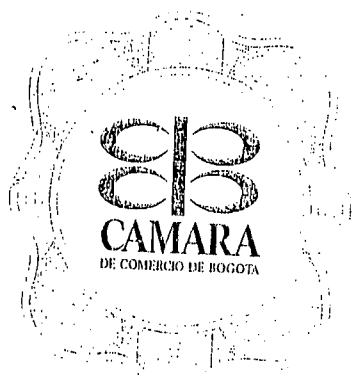
NO. CUOTAS: 12,000.00

VALOR : \$120,000,000.00

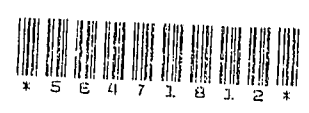
CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO

6



01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE GERENTE

IDENTIFICACION

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE
RAISBECK LLINAS JAMES IAN
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C.00079782747

C.C.00079376996

C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

LACHE NUÑEZ JOSE IUCIO

C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.
DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A
MUNICIPIO : BOGOTA D.C.
E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :
QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES
ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

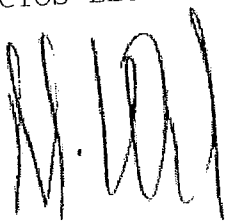
CERTIFICA :
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS
ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5)
DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO
SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA
LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON
INFORMATIVOS
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION
DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24
FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO
DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA
QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS
EFECTOS LEGALES.



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

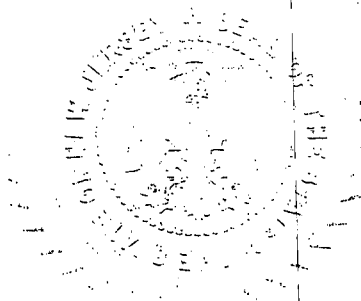
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow



General Power

The undersigned,

domiciled in

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

MERCK & CO., INC.

domiciliado en

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1, 2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA.

Nataha Castro

Zayde Chahin

José Luis Londoño

Felipe Mendoza

Simón Salinas

Alexander Agudelo

Camilo A. Rodríguez

Of Counsel

Guillermo Chahin

Graciela Melo

Jacqueline Chaparro

Cruz E. de Montcalano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Donna L. Margiotto
of legal age and domiciled in
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 -- Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

NOTARY PUBLIC (Signature): X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

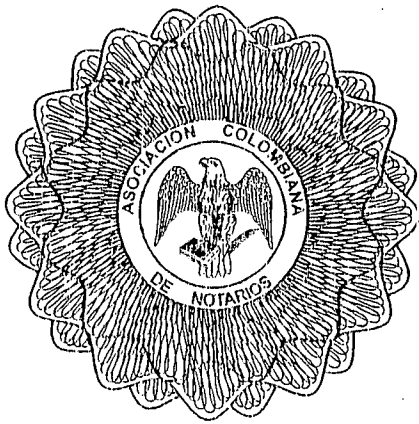
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

WIK

4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

2. Que el otorgamiento ha suscrito el referido documento en su carácter de ----- de -----

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.-----

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima. -----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): -----

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----
- El presente documento público -----
2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----
- 4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----
- 6) El 6 de February de 2007 -----
7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jesery. -----
- 8 Bajo el No. A282565 -----
9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jesery- Sello del Estado--
10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

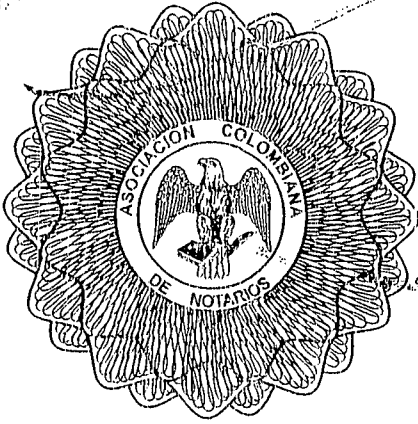
E-mail: treseser1@yahoo.com 9508-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que todas las informaciones consignadas en el presente instrumento son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



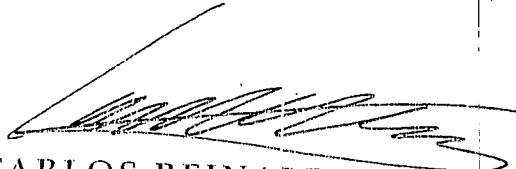
se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos : WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.---

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

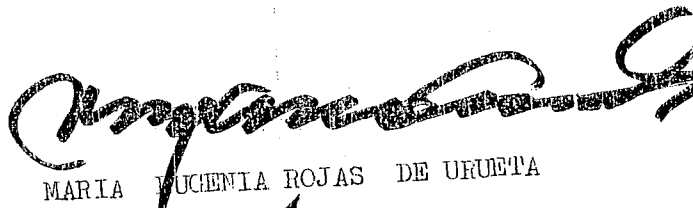
IVA \$ 14.642.00 ✓


CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

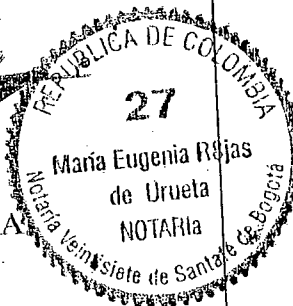
C.C.No. 79'782.247 Bogotá

TEL: 601-7700




MARIA EUGENIA ROJAS DE URUELA

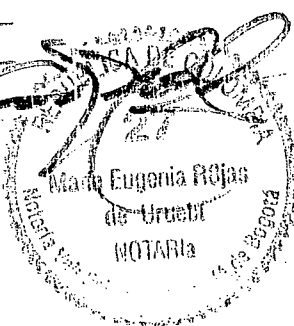
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA



redb.

Es fiel y Cuarta (4^a)
fotocopia de la Escritura Pública No. 312
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado
Dado en Santafé de Bogotá D.C. 20 Mayo 2007
El Notario Veintisiete de Santafé





(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/124030 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/12 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/004336

(22) International Filing Date: 3 April 2008 (03.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/921,759 4 April 2007 (04.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK & CO., INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BILODEAU, Mark, T.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **NANDA, Kausik, K.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **TROTTER, B. Wesley** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK & CO., INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

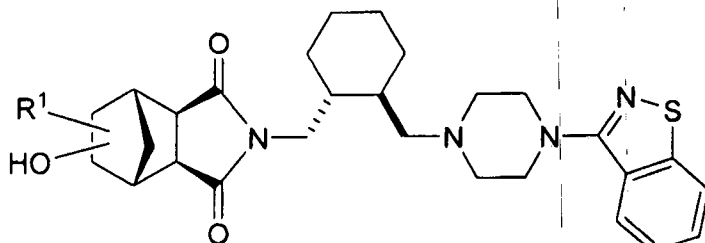
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: THERAPEUTIC AGENTS



I

(57) Abstract: The present invention is directed to therapeutic agents of the formula (I) which are atypical antipsychotics and which are useful in the treatment of neurological and psychiatric disorders associated with dopamine D2 and serotonin 5-HT2A neurotransmission dysfunction. wherein; R¹ is C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 fluoro, wherein R¹ and the hydroxyl group on the ring are attached to the same carbon atom; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2008/124030 A1

B

TITLE OF THE INVENTION THERAPEUTIC AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

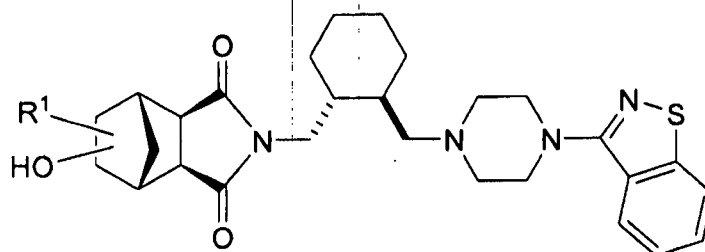
5 Schizophrenia is a debilitating psychiatric disorder characterized by a combination of negative (blunted affect, withdrawal, anhedonia) and positive (paranoia, hallucinations, delusions) symptoms as well as marked cognitive deficits. While the etiology of schizophrenia is currently unknown, the disease appears to be produced by a complex interaction of biological, environmental, and genetic factors. Atypical antipsychotics form the front line in the treatment
10 of schizophrenia and more recently in bipolar disorder. However, up to 30% of schizophrenic patients are not adequately treated by currently available medication. While there are a number of atypical antipsychotic agents currently available, these agents suffer from a high rate of discontinuation due to either patient and/or physician dissatisfaction with efficacy or safety/tolerability. Atypical antipsychotics possess a pharmacology which is thought to underlie
15 their ability to achieve efficacy at positive symptoms via antagonism at dopamine D2 and serotonin 5-HT_{2A} receptors. These activities produce some efficacy on negative symptoms but also contribute to adverse side effects. These adverse side effects include weight gain /metabolic effects (thought to be associated with antagonism at 5-HT_{2C} and antagonism at histamine H1 receptors), extra-pyramidal effects and prolactin secretion (thought to be associated with
20 antagonism at dopamine D2 receptors), sedation (thought to be associated with antagonism at α 1 adrenergic and antagonism at histamine H1 receptors) and cognitive impairment (thought to be associated with antagonism at muscarinic M1 receptors). Accordingly, there is a need in the art for atypical antipsychotic agents with better efficacy on positive symptoms, negative symptoms and/or decreased adverse side effects.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to therapeutic agents which are atypical antipsychotics and which are useful in the treatment of neurological and psychiatric disorders associated with dopamine D2 and serotonin 5-HT_{2A} neurotransmission dysfunction.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula I:



I

wherein:

R¹ is C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 fluoro, wherein R¹ and the hydroxyl group on the ring are attached to the same carbon atom; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

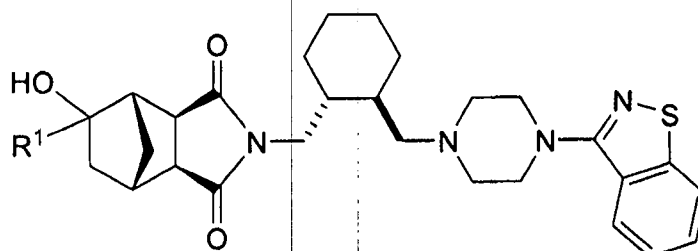
Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R¹ is C₁-3alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 fluoro.

Further within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R¹ is selected from the group consisting of:

- (1) methyl,
- (2) ethyl,
- (3) n-propyl,
- (4) isopropyl,
- (5) trifluoromethyl, and
- (6) trifluoroethyl.

Further within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R¹ is methyl. Also further within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R¹ is ethyl. Also further within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R¹ is trifluoromethyl.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ia:

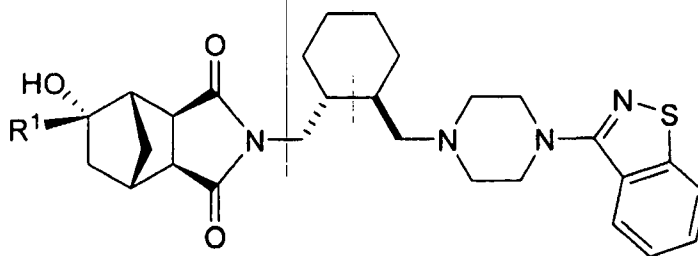


Ia

wherein R¹ is defined herein;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ia':



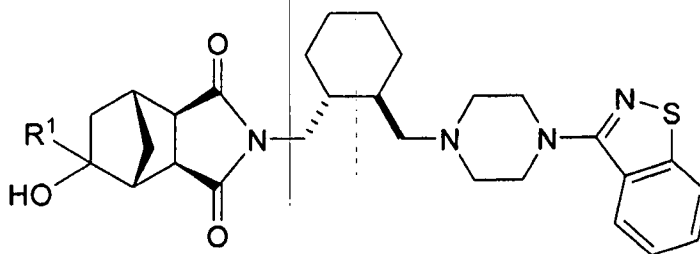
Ia'

wherein R¹ is defined herein;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ib:



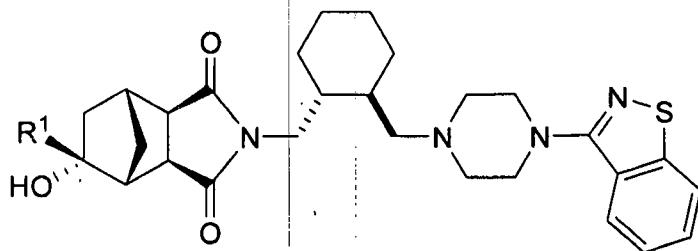
Ib

wherein R¹ is defined herein;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ib':



Ib'

wherein R¹ is defined herein;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

Specific embodiments of the present invention include a compound which is selected from the group consisting of the subject compounds of the Examples herein and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers and diastereomers thereof.

The compounds of the present invention may contain one or more chiral centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Additional asymmetric centers may be present depending upon the nature of the various substituents on the molecule. Each such asymmetric center will

20

independently produce two optical isomers and it is intended that all of the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the ambit of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds.

5 The independent syntheses of these diastereomers or their chromatographic separations may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology disclosed herein. Their absolute stereochemistry may be determined by the x-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration. If desired, racemic mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The coupling reaction is often the formation of salts using an enantiomerically pure acid or base. The diastereomeric derivatives may then be converted to the pure enantiomers by cleavage of the added chiral residue. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by chromatographic methods utilizing chiral stationary phases, which methods are well known in the art. Alternatively, any enantiomer of a compound may be obtained by stereoselective synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration by methods well known in the art.

As appreciated by those of skill in the art, halo or halogen as used herein are intended to include fluoro, chloro, bromo and iodo. Similarly, C₁₋₆, as in C₁₋₆alkyl is defined to identify the group as having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbons in a linear or branched arrangement, such that C₁₋₆alkyl specifically includes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl and hexyl. A group which is designated as being independently substituted with substituents may be independently substituted with multiple numbers of such substituents.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particular embodiments include the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylene-diamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylamino-ethanol, ethanolamine, ethylenediamine,

N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like. When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like. Particular embodiments citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric, and tartaric acids. It will be understood that, as used herein, references to the compounds of the present invention are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts. Exemplifying the invention is the use of the compounds disclosed in the Examples and herein.

The subject compounds are useful in a method of treating a neurological or psychiatric disorder associated with dopamine D2 and serotonin 5-HT2A neurotransmission dysfunction in a patient such as a mammal in need of such inhibition comprising the administration of an effective amount of the compound. In addition to primates, especially humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention.

The present invention is further directed to a method for the manufacture of a medicament for treating neurological or psychiatric disorder associated with dopamine D2 and serotonin 5-HT2A neurotransmission dysfunction in humans and animals comprising combining a compound of the present invention with a pharmaceutical carrier or diluent.

The subject treated in the present methods is generally a mammal, in particular, a human being, male or female, in whom therapy is desired. The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. It is recognized that one skilled in the art may affect the neurological and psychiatric disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating a patient afflicted with such disorders with an effective amount of the compound of the present invention. As used herein, the terms "treatment" and "treating" refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the neurological and psychiatric disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all disorder symptoms, as well as the prophylactic therapy to retard the progression or reduce the risk of the noted conditions, particularly in a patient who is predisposed to such disease or disorder.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. Such term in relation to pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. The terms "administration of" and or "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individual in need of treatment.

The utility of the compounds in accordance with the present invention as atypical antipsychotics may be demonstrated by methodology well known in the art. In particular, the compounds of the following examples had activity in reference assays by exhibiting high affinity antagonism for dopamine D2, serotonin 5-HT2A, α 2C adrenergic receptors, partial agonism at 5-HT1A receptors and weak affinity at 5-HT2C, histamine H1 and M1 receptors.

With respect to other imide compounds such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,532,372 (issued July 2, 1996) and Japanese Patent Application JP 8-333368 (published December 17, 1996), the present compounds exhibit unexpected properties, such as with respect to increased metabolic stability, oral bioavailability, safety and/or selectivity with respect to relevant receptors. In general, the present compounds possess relatively high affinity antagonism for dopamine D2, serotonin 5-HT2A, α 2C adrenergic receptors, partial agonism at 5-HT1A receptors and weak affinity at 5-HT2C, histamine H1 and M1 receptors. Based on this receptor profile, the present compounds are expected to have efficacy on positive and negative symptoms of schizophrenia. The present compounds are also expected to be relatively well tolerated. The present compounds are also expected to have a lower propensity for weight gain and treatment related metabolic disorders relative to currently-marketed atypical antipsychotics.

The compounds of the present invention have utility in treating a variety of neurological and psychiatric disorders, including one or more of the following conditions or diseases: schizophrenia or psychosis including schizophrenia (paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated), schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition and substance-induced or drug-induced (phencyclidine, ketamine and other

19

dissociative anaesthetics, amphetamine and other psychostimulants and cocaine)
psychosispsychotic disorder, psychosis associated with affective disorders, brief reactive
psychosis, schizoaffective psychosis, "schizophrenia-spectrum" disorders such as schizoid or
schizotypal personality disorders, or illness associated with psychosis (such as major depression,
5 manic depressive (bipolar) disorder, Alzheimer's disease and post-traumatic stress syndrome),
including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses;
cognitive disorders including dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, multi-
infarct dementia, trauma, vascular problems or stroke, HIV disease, Parkinson's disease,
Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jacob disease, perinatal hypoxia, other general
10 medical conditions or substance abuse); delirium, amnestic disorders or age related cognitive
decline; anxiety disorders including acute stress disorder, agoraphobia, generalized anxiety
disorder, obsessive-compulsive disorder, panic attack, panic disorder, post-traumatic stress
disorder, separation anxiety disorder, social phobia, specific phobia, substance-induced anxiety
disorder and anxiety due to a general medical condition; substance-related disorders and
15 addictive behaviors (including substance-induced delirium, persisting dementia, persisting
amnestic disorder, psychotic disorder or anxiety disorder; tolerance, dependence or withdrawal
from substances including alcohol, amphetamines, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants,
nicotine, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics or anxiolytics); obesity, bulimia nervosa
and compulsive eating disorders; bipolar disorders, mood disorders including depressive
20 disorders; depression including unipolar depression, seasonal depression and post-partum
depression, premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PDD), mood
disorders due to a general medical condition, and substance-induced mood disorders; learning
disorders, pervasive developmental disorder including autistic disorder, attention disorders
including attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and conduct disorder; NMDA
25 receptor-related disorders such as autism, depression, benign forgetfulness, childhood learning
disorders and closed head injury; movement disorders, including akinesias and akinetic-rigid
syndromes (including Parkinson's disease, drug-induced parkinsonism, postencephalitic
parkinsonism, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal
degeneration, parkinsonism-ALS dementia complex and basal ganglia calcification), medication-
30 induced parkinsonism (such as neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptic malignant
syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-
induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor), Gilles de la Tourette's
syndrome, epilepsy, muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity or
weakness including tremors; dyskinesias [including tremor (such as rest tremor, postural tremor
35 and intention tremor), chorea (such as Sydenham's chorea, Huntington's disease, benign
hereditary chorea, neuroacanthocytosis, symptomatic chorea, drug-induced chorea and
hemiballism), myoclonus (including generalised myoclonus and focal myoclonus), tics

20

(including simple tics, complex tics and symptomatic tics), and dystonia (including generalised dystonia such as idiopathic dystonia, drug-induced dystonia, symptomatic dystonia and paroxysmal dystonia, and focal dystonia such as blepharospasm, oromandibular dystonia, spasmodic dysphonia, spasmodic torticollis, axial dystonia, dystonic writer's cramp and hemiplegic dystonia)]; urinary incontinence; neuronal damage including ocular damage, retinopathy or macular degeneration of the eye, tinnitus, hearing impairment and loss, and brain edema; emesis; and sleep disorders including insomnia and narcolepsy.

Of the disorders above, the treatment of schizophrenia, bipolar disorder, depression including unipolar depression, seasonal depression and post-partum depression, premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PDD), learning disorders, pervasive developmental disorder including autistic disorder, attention disorders including Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, autism, tic disorders including Tourette's disorder, anxiety disorders including phobia and post traumatic stress disorder, cognitive disorders associated with dementia, AIDS dementia, Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's disease, spasticity, myoclonus, muscle spasm, tinnitus and hearing impairment and loss are of particular importance.

In a specific embodiment, the present invention provides a method for treating cognitive disorders, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the present invention. Particular cognitive disorders are dementia, delirium, amnesic disorders and age-related cognitive decline. At present, the text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool that includes cognitive disorders including dementia, delirium, amnesic disorders and age-related cognitive decline. As used herein, the term "cognitive disorders" includes treatment of those mental disorders as described in DSM-IV-TR. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies and classification systems for mental disorders, and that these systems evolve with medical and scientific progress. Thus the term "cognitive disorders" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

In another specific embodiment, the present invention provides a method for treating anxiety disorders, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the present invention. Particular anxiety disorders are generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder and panic attack. At present, the text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool that includes anxiety disorders are generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder and panic attack. As used herein, the term "anxiety disorders" includes treatment of those mental disorders as described in DSM-IV-TR. The skilled artisan will recognize that there are

alternative nomenclatures, nosologies and classification systems for mental disorders, and that these systems evolve with medical and scientific progress. Thus the term "anxiety disorders" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

5 In another specific embodiment, the present invention provides a method for treating schizophrenia or psychosis comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the present invention. Particular schizophrenia or psychosis pathologies are paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated schizophrenia and substance-induced psychotic disorder. At present, the text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American
10 Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool that includes paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated schizophrenia and substance-induced psychotic disorder. As used herein, the term "schizophrenia or psychosis" includes treatment of those mental disorders as described in DSM-IV-TR. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies and classification systems for mental disorders, and that
15 these systems evolve with medical and scientific progress. Thus the term "schizophrenia or psychosis" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

In another specific embodiment, the present invention provides a method for treating substance-related disorders and addictive behaviors, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the present invention. Particular
20 substance-related disorders and addictive behaviors are persisting dementia, persisting amnestic disorder, psychotic disorder or anxiety disorder induced by substance abuse; and tolerance of, dependence on or withdrawal from substances of abuse. At present, the text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool that includes
25 persisting dementia, persisting amnestic disorder, psychotic disorder or anxiety disorder induced by substance abuse; and tolerance of, dependence on or withdrawal from substances of abuse. As used herein, the term "substance-related disorders and addictive behaviors" includes treatment of those mental disorders as described in DSM-IV-TR. The skilled artisan will
30 recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies and classification systems for mental disorders, and that these systems evolve with medical and scientific progress. Thus the term "substance-related disorders and addictive behaviors" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

In another specific embodiment, the present invention provides a method for treating pain, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a
35 compound of the present invention. Particular pain embodiments are bone and joint pain (osteoarthritis), repetitive motion pain, dental pain, cancer pain, myofascial pain (muscular



injury, fibromyalgia), perioperative pain (general surgery, gynecological), chronic pain and neuropathic pain.

In another specific embodiment, the present invention provides a method for treating obesity or eating disorders associated with excessive food intake and complications associated therewith, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the present invention. At present, obesity is included in the tenth edition of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (1992 World Health Organization) as a general medical condition. The text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool that includes obesity in the presence of psychological factors affecting medical condition. As used herein, the term "obesity or eating disorders associated with excessive food intake" includes treatment of those medical conditions and disorders described in ICD-10 and DSM-IV-TR. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies and classification systems for general medical conditions, and that these systems evolve with medical and scientific progress. Thus the term "obesity or eating disorders associated with excessive food intake" is intended to include like conditions and disorders that are described in other diagnostic sources.

The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases, disorders and conditions noted herein. The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the aforementioned diseases, disorders and conditions in combination with other agents. The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of diseases or conditions for which compounds of the present invention or the other drugs may have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of the present invention may be desirable. However, the combination therapy may also include therapies in which the compound of the present invention and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compounds of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention. The above combinations include combinations of a



compound of the present invention not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds. Likewise, compounds of the present invention may be used in combination with other drugs that are used in the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases or conditions for which compounds of the present invention are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention.

Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention. The weight ratio of the compound of the present invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, such as about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

Accordingly, the subject compounds may be used alone or in combination with other agents which are known to be beneficial in the subject indications or other drugs that affect receptors or enzymes that either increase the efficacy, safety, convenience, or reduce unwanted side effects or toxicity of the compounds of the present invention. The subject compound and the other agent may be co-administered, either in concomitant therapy or in a fixed combination.

In one embodiment, the subject compound may be employed in combination with anti-Alzheimer's agents, beta-secretase inhibitors, gamma-secretase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, NSAID's including ibuprofen, vitamin E, and anti-amyloid antibodies.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, cyclopyrrolones, imidazopyridines, pyrazolopyrimidines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, benzodiazepines, barbiturates, 5HT-2 antagonists, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amisulpride, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, aripiprazole, bentazepam, benzocetamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, chlordiazepoxide, clorethate, chlorpromazine, clozapine, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam,

flupentixol, fluphenazine, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, glutethimide, halazepam, haloperidol, hydroxyzine, imipramine, lithium, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, midaflur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, olanzapine, oxazepam, 5 paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, quetiapine, reclazepam, risperidone, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclonidine, temazepam, thioridazine, thiothixene, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, ziprasidone, 10 zolazepam, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the subject compound may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as 15 carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A2a adenosine receptor antagonists, cholinergic agonists, NMDA receptor antagonists, serotonin receptor antagonists and dopamine receptor agonists such as alantemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and 20 pramipexole. It will be appreciated that the dopamine agonist may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, alantemol hydrobromide, bromocriptine mesylate, fenoldopam mesylate, naxagolide hydrochloride and pergolide mesylate. Lisuride and pramipexol are commonly used in a non-salt form.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination 25 with a compound from the phenothiazine, thioxanthene, heterocyclic dibenzazepine, butyrophenone, diphenylbutylpiperidine and indolone classes of neuroleptic agent. Suitable examples of phenothiazines include chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine. Suitable examples of thioxanthenes include chlorprothixene and thiothixene. An example of a dibenzazepine is clozapine. An example of a 30 butyrophenone is haloperidol. An example of a diphenylbutylpiperidine is pimozide. An example of an indolone is molindone. Other neuroleptic agents include loxapine, sulpiride and risperidone. It will be appreciated that the neuroleptic agents when used in combination with the subject compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, thioridazine hydrochloride, 35 acetophenazine maleate, fluphenazine hydrochloride, flurphenazine enanthate, fluphenazine decanoate, trifluoperazine hydrochloride, thiothixene hydrochloride, haloperidol decanoate, loxapine succinate and molindone hydrochloride. Perphenazine, chlorprothixene, clozapine,

haloperidol, pimozide and risperidone are commonly used in a non-salt form. Thus, the subject compound may be employed in combination with acetophenazine, alentemol, aripiprazole, amisulpride, benzhexol, bromocriptine, biperiden, chlorpromazine, chlorprothixene, clozapine, diazepam, fenoldopam, fluphenazine, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazide, 5 levodopa with carbidopa, lisuride, loxapine, mesoridazine, molindolone, naxagolide, olanzapine, pergolide, perphenazine, pimozide, pramipexole, quetiapine, risperidone, sulpiride, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine or ziprasidone.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an anti-depressant or anti-anxiety agent, including norepinephrine reuptake inhibitors (including tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α -adrenoreceptor antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists, atypical anti-depressants, benzodiazepines, 5-HT_{1A} agonists or antagonists, 15 especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Specific agents include: amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine; amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline; fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline; moclobemide; venlafaxine; duloxetine; aprepitant; bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine; alprazolam, 20 chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam and prazepam; buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, ICV, intracisternal injection or infusion, 25 subcutaneous injection, or implant), by inhalation spray, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles appropriate for each route of administration. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, monkeys, etc., the 30 compounds of the invention are effective for use in humans.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising specified ingredients in predetermined amounts or proportions, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. This term in relation to pharmaceutical compositions is intended to 35 encompass a product comprising one or more active ingredients, and an optional carrier comprising inert ingredients, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from

dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. In general, pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active object compound is included in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

Pharmaceutical compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. Compositions for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredients are mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil. Aqueous suspensions, oily suspensions, dispersible powders or granules, oil-in-water emulsions, and sterile injectable aqueous or oleagenous suspension may be prepared by standard methods known in the art.

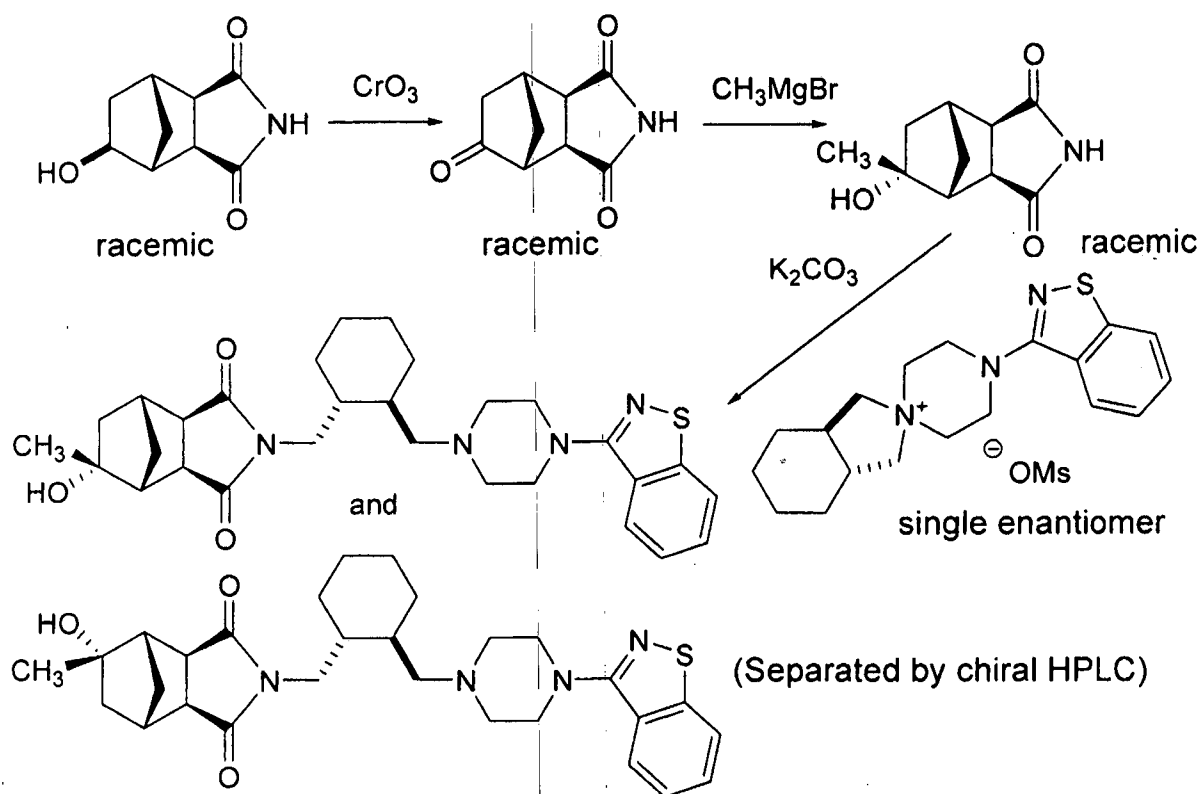
The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases, disorders and conditions noted herein. The dosage of active ingredient in the compositions of this invention may be varied, however, it is necessary that the amount of the active ingredient be such that a suitable dosage form is obtained. The active ingredient may be administered to patients (animals and human) in need of such treatment in dosages that will provide optimal pharmaceutical efficacy. The selected dosage depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration, and on the duration of the treatment. The dose will vary from patient to patient depending upon the nature and severity of disease, the patient's weight, special diets then being followed by a patient, concurrent medication, and other factors which those skilled in the art will recognize. Generally, dosage levels of between 0.0001 to 10 mg/kg. of body weight daily are administered to the patient, e.g., humans and elderly humans. The dosage range will generally be about 0.5 mg to 1.0 g. per patient per day which may be administered in single or multiple doses. In one

embodiment, the dosage range will be about 0.5 mg to 500 mg per patient per day; in another embodiment about 0.5 mg to 200 mg per patient per day; and in yet another embodiment about 5 mg to 50 mg per patient per day. Pharmaceutical compositions of the present invention may be provided in a solid dosage formulation such as comprising about 0.5 mg to 500 mg active ingredient, or comprising about 1 mg to 250 mg active ingredient. The pharmaceutical composition may be provided in a solid dosage formulation comprising about 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg or 250 mg active ingredient. For oral administration, the compositions may be provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, such as 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, such as once or twice per day.

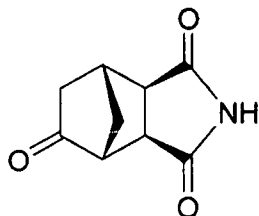
Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following Schemes and Examples. Starting materials and the requisite intermediates are in some cases commercially available, or can be prepared according to literature procedures or as illustrated herein. The compounds of this invention may be prepared by employing reactions as shown in the following schemes, in addition to other standard manipulations that are known in the literature or exemplified in the experimental procedures. Substituent numbering as shown in the schemes does not necessarily correlate to that used in the claims and often, for clarity, a single substituent is shown attached to the compound where multiple substituents are allowed under the definitions hereinabove. Reactions used to generate the compounds of this invention are prepared by employing reactions as shown in the schemes and examples herein, in addition to other standard manipulations such as ester hydrolysis, cleavage of protecting groups, etc., as may be known in the literature or exemplified in the experimental procedures.

In some cases the final product may be further modified, for example, by manipulation of substituents. These manipulations may include, but are not limited to, reduction, oxidation, alkylation, acylation, and hydrolysis reactions which are commonly known to those skilled in the art. In some cases the order of carrying out the foregoing reaction schemes may be varied to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. These examples are illustrative only and should not be construed as limiting the invention in any way.

EXAMPLE 1



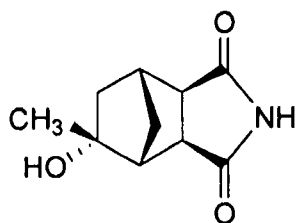
Step 1: rac-(3aS,4S,7S,7aR)-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3,5(4H)-trione



Chromium trioxide (2.7 g) was dissolved in concentrated sulfuric acid (2.3 mL) and water (10 mL). 12.17 mL of this solution was added dropwise to a 0°C solution of rac-(3aS, 4R, 5S, 7R, 7aR)-5-hydroxyhexahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3-dione (4.21 g) (prepared by modification of the procedures in Japanese Patent Publication JP 8-333368, December 17, 1996) in 20 mL of acetone. After 1 hr, 2-propanol (20 mL) was added, and the reaction was stirred 30 min (orange color dissipates). The reaction was filtered through celite and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with 98:2 CH₂Cl₂:MeOH afforded 4 g of the titled compound as a white solid.

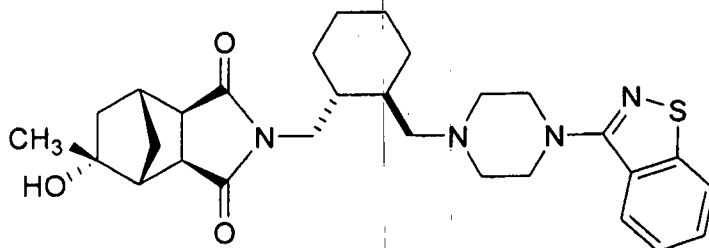
Step 2: rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3-dione

29

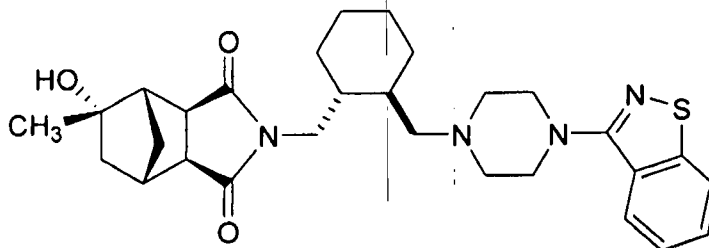


To a -78°C solution of rac-(3aS,4S,7S,7aR)-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3,5(4H)-trione (1.08 g, 6.03 mmol) (Kossakowski, Jerzy; Zawadowski, Teodor; Balicka, Eliza., *Acta Poloniae Pharmaceutica* (1997), 54(6), 479-481) in 50 ml of anhydrous THF was added methylmagnesium bromide (5.02 ml of a 3 M solution in THF, 15.07 mmol). After 2 hr, an additional 3 mL of methylmagnesium bromide solution was added. After another 2 hr, an additional 2 mL of methylmagnesium bromide solution was added. After 6 hr total at -78°C , the cooling bath was removed and the reaction allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched with acetic acid (1.725 ml, 30.1 mmol) (Carefully). 200 μL of water was added, and the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and 2 mL MeOH. The mixture was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give a white foam. The foam was dissolved in 5% MeOH/ CH_2Cl_2 and filtered through a plug of silica to give the titled compound as an off-white solid.

Step 3: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl)cyclohexyl)methyl)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3-dione



and (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl)cyclohexyl)methyl)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3-dione



To a solution of rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3-dione (88 mg, 0.451 mmol) in toluene (5 ml) and DMF (1.8 ml) were added trans-R,R-3a, 7a-octahydroisindolium-2-spiro-1'-[4'-(1,2-benzisothiazol-3-yl)]piperazine methanesulfonate (191 mg, 0.451 mmol) and potassium carbonate (125 mg, 0.902

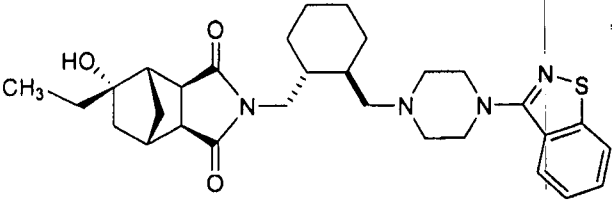
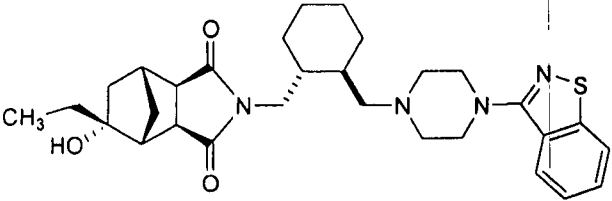
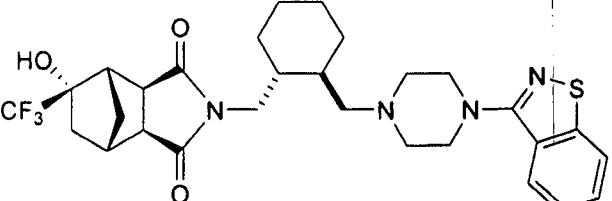
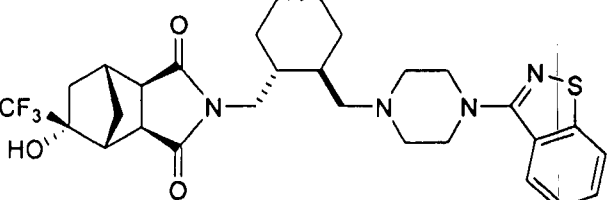
20

mmol). The reaction was heated at 110 °C for 23 h, then removed from heat. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water, and the aqueous solution was washed once more with ethyl acetate. The combined organic solutions were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with EtOAc/hexanes to give 189 mg of a mixture of the two titled compounds. Preparative HPLC (Chiralcel OD, 60% EtOH/hexanes + 0.1% diethylamine) provided: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-{[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}cyclohexyl)methyl]-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3-dione and (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-{[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}cyclohexyl)methyl)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3-dione. (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-{[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}cyclohexyl)methyl)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3-dione. Retention time 4.6 min. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (d, 1H, J = 8 Hz); 7.80 (d, 1H, J = 8 Hz); 7.46 (t, 1H, J = 8 Hz); 7.35 (t, 1H, J = 8 Hz); 3.94 (dd, 1H, J = 13, 4 Hz); 3.53 (t, 3H, J = 5 Hz); 3.50 (d, 1H, J = 7 Hz); 3.34 (dd, 1H, J = 13, 10 Hz); 2.73 (d, 1H, J = 7 Hz); 2.68-2.59 (m, 6 H); 2.48 (s, 1H); 2.23 (dd, 1H, J = 13, 7 Hz); 1.89 (br d, 1H, J = 14 Hz); 1.74 (dd, 1H, J = 13, 5 Hz); 1.67 (br d, 2H, J = 12 Hz); 1.61-1.51 (m, 3H); 1.48 (d, 2H, J = 11 Hz); 1.41 (s, 3H); 1.38 (dd, 1H, J = 13, 3 Hz); 1.27-1.09 (m, 4H); 1.06-0.96 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₈N₄O₃S: 523.2738 [M+H]⁺; found: 523.2713. In Vitro Affinity (K_i) on Human Receptors: 5HT1A (native) 8 nM; α₂C 9 nM; α₂A 59 nM; D₂ 1 nM; 5HT2A <10 nM; D₃ 2 nM; 5HT2C 16 nM; H₁ 371 nM; D₁ 457 nM; α₁A 31 nM; α₁D 82 nM; hERG 644 nM. Functional Potency (IC₅₀) on Human Receptors: 5HT1A EC₅₀ = 98 (77%max); α₂C 160 nM; α₂A 1217 nM; 5HT2A 32 nM; D₂ 25 nM; D₁ 1650 nM; 5HT2C 1707 nM; H₁ 3100 nM; hERG 4000 nM. (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-{[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl}cyclohexyl)methyl)-5-hydroxy-5-methylhexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3-dione. Retention time 5.2 min. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (d, 1H, J = 8 Hz); 7.80 (d, 1H, J = 8 Hz); 7.46 (t, 1H, J = 8 Hz); 7.35 (t, 1H, J = 8 Hz); 3.95 (dd, 1H, J = 13, 4 Hz); 3.53 (t, 3H, J = 5 Hz); 3.50 (d, 1H, J = 7 Hz); 3.34 (dd, 1H, J = 13, 10 Hz); 2.73 (d, 1H, J = 7 Hz); 2.68-2.59 (m, 6 H); 2.48 (s, 1H); 2.23 (dd, 1H, J = 13, 7 Hz); 1.89 (br d, 1H, J = 13 Hz); 1.74 (dd, 1H, J = 13, 5 Hz); 1.70-1.46 (m, 7H); 1.41 (s, 3H); 1.37 (dd, 1H, J = 13, 3 Hz); 1.27-1.09 (m, 4H); 1.06-0.96 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₈N₄O₃S: 523.2738 [M+H]⁺; found: 523.2709.

Compounds in Table 1 were synthesized as shown above, but substituting the appropriately substituted rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hydroxy-5-alkylhexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3-dione as described in the Schemes and the foregoing examples. The requisite starting materials were commercially available, described in the literature or readily synthesized by one skilled in the art of organic synthesis.

31

TABLE 1

Compound	Nomenclature	MS M+1
	(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2- [(((1R,2R)-2-{[4-(1,2- benzisothiazol-3- yl)piperazin-1- yl]methyl}cyclohexyl)met hyl]-5-hydroxy-5- ethylhexahydro-1H-4,7- methanoisoindole-1,3- dione	537.2867
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2- [(((1R,2R)-2-{[4-(1,2- benzisothiazol-3- yl)piperazin-1- yl]methyl}cyclohexyl)met hyl]-5-hydroxy-5- ethylhexahydro-1H-4,7- methanoisoindole-1,3- dione	537.2863
	(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2- [(((1R,2R)-2-{[4-(1,2- benzisothiazol-3- yl)piperazin-1- yl]methyl}cyclohexyl)met hyl]-5-hydroxy-5- trifluoromethylhexahydro- 1H-4,7-methanoisoindole- 1,3-dione	577.2432
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2- [(((1R,2R)-2-{[4-(1,2- benzisothiazol-3- yl)piperazin-1- yl]methyl}cyclohexyl)met hyl]-5-hydroxy-5- trifluoromethylhexahydro-	577.2433

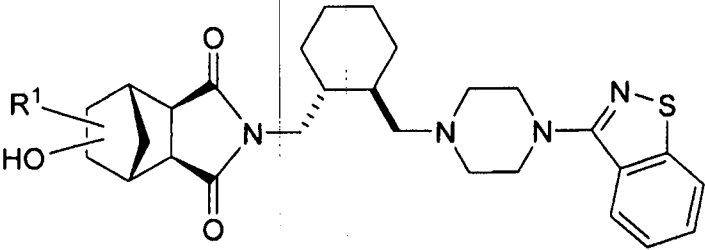
32

	1H-4,7-methanoisoindole- 1,3-dione	
--	---------------------------------------	--

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations, changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

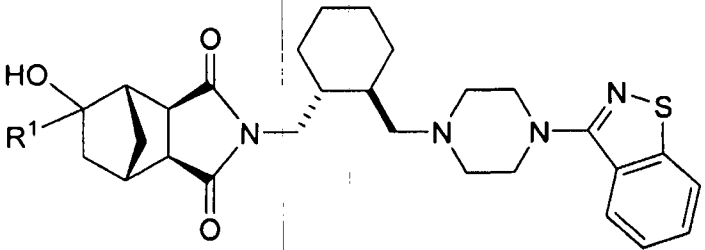
1. A compound of the formula I:



I

wherein:
R¹ is C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with 1-6 fluoro, wherein R¹ and the hydroxyl group on the ring are attached to the same carbon atom;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

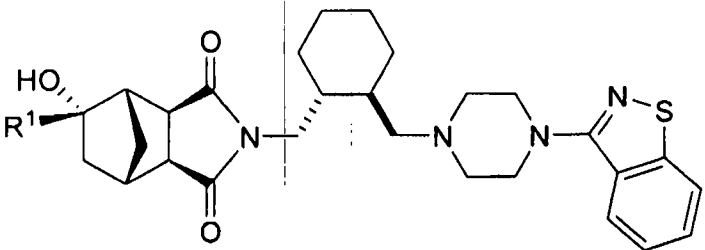
2. The compound of Claim 1 of the formula Ia:



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of Claim 2 of the formula Ia':

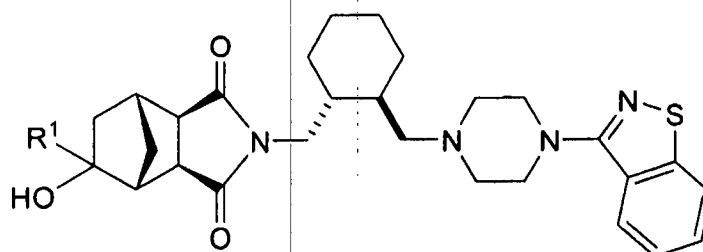


Ia'

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

34

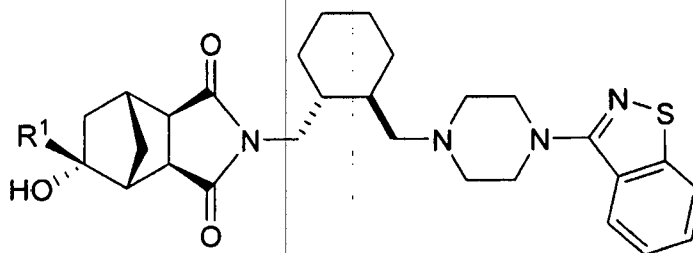
4. The compound of Claim 1 of the formula Ib:



Ib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of Claim 4 of the formula Ib':



Ib'

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of Claim 1 wherein R¹ is C₁₋₃alkyl which is unsubstituted or substituted with 1-6 fluoro.

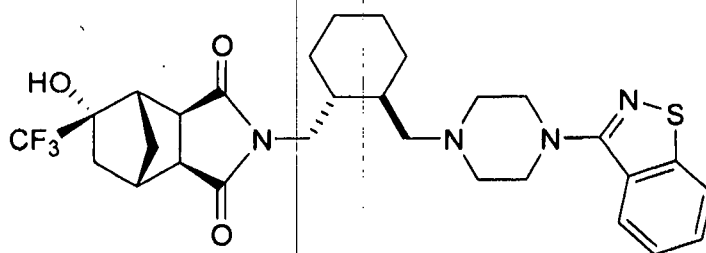
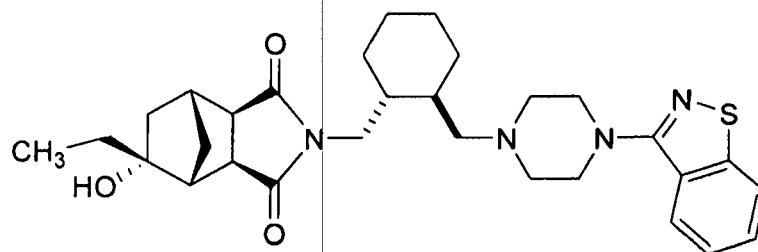
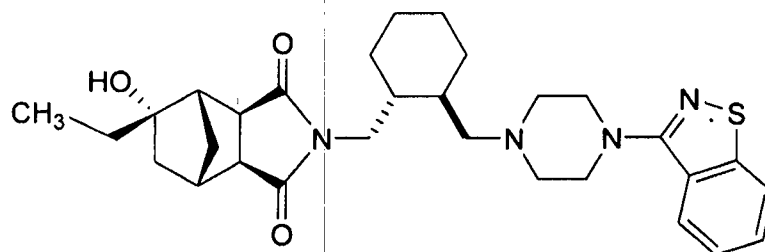
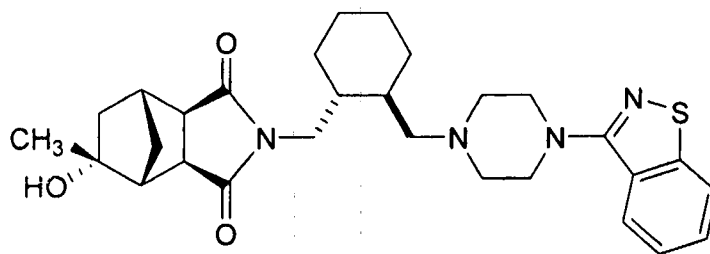
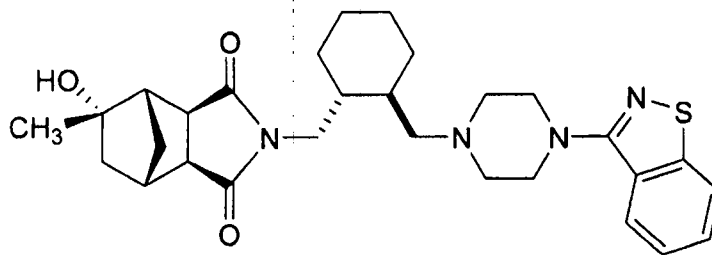
7. The compound of Claim 6 wherein R¹ is selected from the group consisting of:

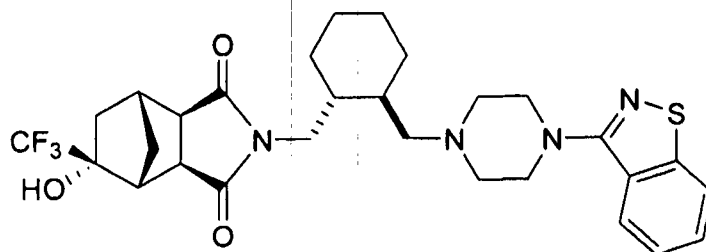
- (1) methyl,
- (2) ethyl,
- (3) n-propyl,
- (4) isopropyl,
- (5) trifluoromethyl, and
- (6) trifluoroethyl.

8. The compound of Claim 7 wherein R¹ is methyl.

9. The compound of Claim 7 wherein R¹ is ethyl.

10. The compound of Claim 7 wherein R¹ is trifluoromethyl.
11. A compound which is selected from the group consisting of:





or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medicine.

14. Use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a psychotic disorder.

15. A method for treating a neurological or psychiatric disorder associated with dopamine D2 and serotonin 5-HT2A neurotransmission dysfunction in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A method for treating schizophrenia in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A method for treating bipolar disorder in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A method for treating Alzheimer's disease in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A method for enhancing cognition in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



20. A method for treating anxiety in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

28

TÍTULO DE LA INVENCIÓN
AGENTES TERAPÉUTICOS

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico debilitante caracterizado por una combinación de síntomas negativos (afecto plano, retraimiento, anhedonia) y positivos (paranoia, alucinaciones, delirios), así como déficit cognitivo marcado. Aunque actualmente no se conoce la etiología de la esquizofrenia, parece que la enfermedad se produce mediante una interacción compleja de factores biológicos, ambientales y genéticos. Los anti-psicóticos atípicos forman la primera línea en el tratamiento de esquizofrenia y más recientemente en el trastorno bipolar. Sin embargo, hasta el 30% de pacientes esquizofrénicos no se tratan adecuadamente mediante medicación disponible actualmente. Aunque existen varios agentes anti-psicóticos atípicos disponibles actualmente, estos agentes sufren de una tasa elevada de abandono debido a la insatisfacción del paciente y/o del médico con la eficacia o seguridad/tolerancia. Los anti-psicóticos atípicos poseen una farmacología que tiene por objeto sustentar su capacidad de conseguir eficacia en síntomas positivos a través del antagonismo de los receptores de dopamina D2 y de serotonina 5-HT_{2A}. Estas actividades producen alguna eficacia sobre los síntomas negativos pero también contribuyen a efectos secundarios adversos. Estos efectos secundarios adversos incluyen efectos de aumento de peso/metabólicos (que se cree que están asociados con antagonismo a 5-HT_{2C} y antagonismo a los receptores de histamina H1), efectos extrapiramidales y secreción de prolactina (que se cree que está asociada con el antagonismo a los receptores de dopamina D2), sedación (que se cree que está asociada con antagonismo a los receptores α 1 adrenérgico y antagonismo a receptores de histamina H1) y deterioro cognitivo (que se cree que está asociado con antagonismo a los receptores muscarínicos M1). Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de agentes anti-psicóticos atípicos con mejor eficacia sobre los síntomas positivos, síntomas negativos y/o efectos secundarios adversos disminuidos.

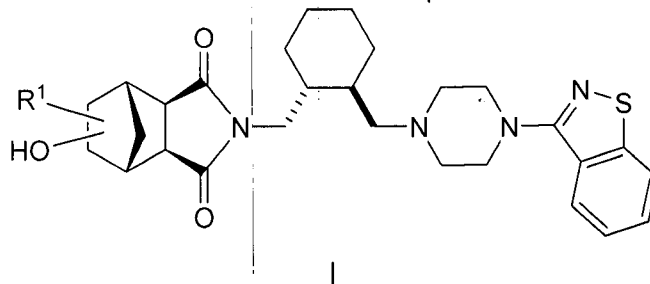
M

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a agentes terapéuticos que son antipsicóticos atípicos y que son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la neurotransmisión de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por 1-6 flúor, donde R¹ y el grupo hidroxilo en el anillo se unen al mismo átomo de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es alquilo C₁₋₃ que está sin sustituir o sustituido por 1-6 flúor.

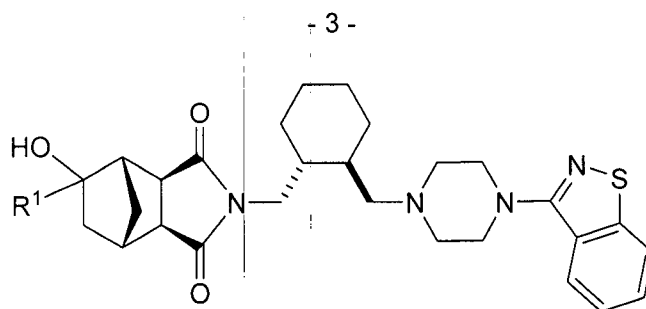
Además, en esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) metilo,
- (2) etilo,
- (3) n-propilo,
- (4) isopropilo,
- (5) trifluorometilo, y
- (6) trifluoroetilo.

Además, en esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es metilo. Además, también en esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es etilo. Además, también en esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es trifluorometilo.

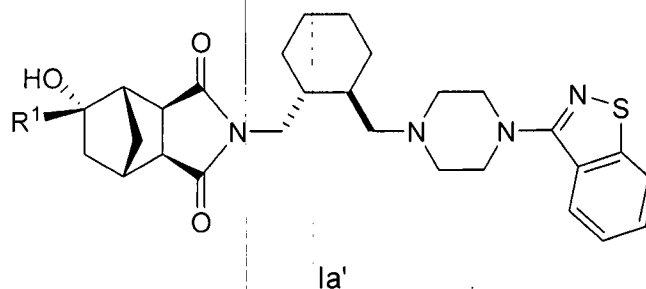
Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ia:

40



en la que R^1 es como se define en este documento;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

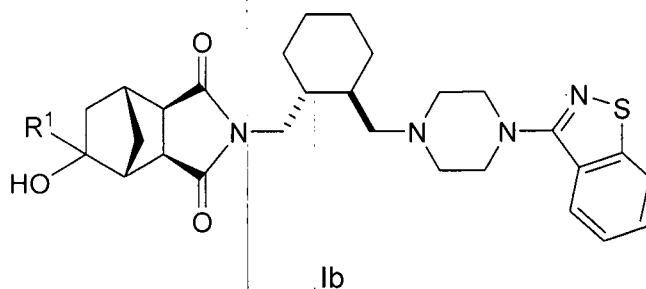
5 Una realización de la presente invención incluye compuestos de la
fórmula 1a':



en la que R^1 es como se define en este documento;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

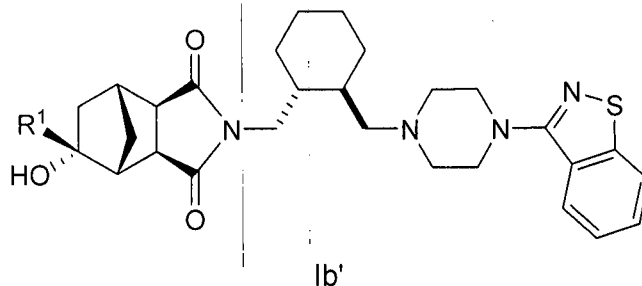
10

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la
fórmula 1b:



15 en la que R^1 es como se define en este documento;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la
fórmula 1b':



en la que R¹ es como se define en este documento;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos de este documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos e isómeros individuales y diastereómeros de los mismos.

10

Los compuestos de la presente invención pueden contener no o más centros quirales y por lo tanto pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados pretenden incluirse dentro del ámbito de esta invención. La presente invención pretende incluir todas estas formas isoméricas de estos compuestos.

15

20

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden realizarse como ya se sabe en la técnica por modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos x de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse para aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica

25

30

de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es normalmente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente pura. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse después en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos métodos son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Como se aprecia por los especialistas en la técnica, halo o halógeno, como se usa en este documento, pretenden incluirse flúor, cloro, bromo y yodo. De forma análoga, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆, se define para identificar que el grupo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de tal forma que alquilo C₁₋₆ incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo que se designa como sustituido independientemente por sustituyentes puede estar sustituido independientemente por múltiples números de esôs sustituyentes.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas o ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio, cinc y similares. Las realizaciones particulares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de naturaleza básica, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina,

5 betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilamino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones particulares incluyen ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de la presente invención pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. La ejemplificación de la invención es el uso de los compuestos descritos en los Ejemplos y en este documento.

20 Los compuestos objeto son útiles en un método para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado con la disfunción de neurotransmisión de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A en un paciente tal como un mamífero que necesita tal inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Además de primates, especialmente seres humanos, se puede tratar una diversidad de mamíferos diferentes de acuerdo con el método de la presente invención.

La presente invención se refiere además a un método para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado con disfunción de neurotransmisión de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A en seres humanos y animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un transportador o diluyente farmacéutico.

El sujeto tratado en los presentes métodos generalmente es un mamífero, en particular, un ser humano, macho o hembra, en el cual se desea la terapia. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere

a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Se reconoce que un especialista en la técnica puede influir en los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente que sufre en el presente de los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente que sufre de tales trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usan en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada, control o detención de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, pero que no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica para retardar la progresión o reducir el riesgo de las afecciones indicadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a tal enfermedad o trastorno.

El término "composición" como se usa en este documento tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Tal término con relación a composición farmacéutica, tiene por objeto abarcar un producto que comprende el ingrediente o los ingredientes activos y el ingrediente o los ingredientes inertes que forman el transportador, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o indirectamente, de la combinación, formación de complejo o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipo de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a que el transportador, diluyente o excipiente tiene que ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser dañino para el receptor de los mismos. Las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto se debe apreciar que se refieren a proporcionar un compuesto de la invención o un

45

pro-fármaco de un compuesto de la invención al individuo que necesita el tratamiento.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como anti-psicóticos atípicos se puede demostrar mediante metodología conocida en la técnica. En particular, los compuestos de los ejemplos
5 siguientes tuvieron actividad en ensayos de referencia mostrando antagonismo de afinidad alta para receptores de dopamina D2, de serotonina 5-HT2A, α 2C adrenérgicos, agonismo parcial a receptores de 5-HT1A y afinidad débil a receptores 5-HT2C, histamina H1 y M1.

10 Con respecto a otros compuestos imida tales como los que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.532.372 (expedida el 2 de julio de 1996) y la Solicitud de Patente Japonesa JP 8-333368 (publicada el 17 de diciembre de 1996), los presentes compuestos muestran propiedades inesperadas, tales como con respecto a estabilidad metabólica,
15 biodisponibilidad oral, seguridad y/o selectividad aumentadas con respecto a receptores pertinentes. En general, los presentes compuestos poseen antagonismo de afinidad relativamente alta para receptores de dopamina D2, de serotonina 5-HT2A, α -2C adrenérgicos, agonismo parcial a receptores 5-HT1A y afinidad débil a receptores 5-HT2C, histamina H1 y M1. Basándose
20 en este perfil de receptor, se espera que los presentes compuestos tengan eficacia sobre síntomas positivos y negativos de esquizofrenia. También se espera que los presentes compuestos se toleren relativamente bien. También se espera que los presentes compuestos tengan una propensión menor para aumento de peso y trastornos metabólicos relacionados con el
25 tratamiento con relación a anti-psicóticos atípicos comercializados actualmente.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo una
30 más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico inducido por estupefacientes o inducido por fármaco (fenciclidina,
35 ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros

Vb

psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos de personalidad esquizoide o esquizotipal o enfermedad asociada con psicosis (tal como una depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés post-traumático), incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi-infarto, trauma, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Jacob-Creutzfeldt, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de estupefacientes); delirio, trastornos amnésicos o declive cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducida por estupefacientes y ansiedad debida a afección médica general; trastornos relacionados con estupefacientes y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por estupefacientes, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de estupefacientes incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos de comida compulsiva; trastorno bipolar, trastornos anímicos incluyendo trastornos depresivos; depresión incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome pre-menstrual (SPM) y trastorno disfórico pre-menstrual (TDPM), trastornos anímicos debido a afección médica general y trastornos anímicos inducidos por estupefacientes; trastornos de aprendizaje, trastornos generalizados del desarrollo incluyendo trastorno autista, trastornos de atención incluyendo trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta; trastornos relacionados con el receptor NMDA tales como autismo, depresión, olvido benigno, trastornos de aprendizaje de la infancia y lesión craneal cerrada; trastornos de movimiento, incluyendo akinesias y

síndromes rígidos-akinéticos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefáltico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia del sistema múltiple, degeneración corticobasal, complejo parkinsonismo-demencia ALS y calcificación de ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome neuroléptico maligno, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular incluyendo temblores; disquinesias [incluyendo temblor (tal como temblor de reposo y temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármaco y hemibalismo), mioclono (incluyendo mioclono generalizado y mioclono focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármaco, distonía sintomática y distonía paroximal y distonía focal tal como blefarospasmo, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico y distonía hemipléjica)]; incontinencia urinaria; daño neuronal incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deterioro y pérdida de la audición y edema cerebral; emesis y trastornos del sueño incluyendo insomnio y narcolepsia.

De los trastornos anteriores, es de particular importancia el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome pre-menstrual (SPM) y trastorno disfórico pre-menstrual (TDPM), trastornos de aprendizaje, trastornos generalizados del desarrollo incluyendo trastorno autista, trastornos de atención incluyendo Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad, autismo, trastornos de tic incluyendo trastorno de Tourette, trastornos de ansiedad incluyendo fobia y trastorno de estrés post-traumático, trastornos cognitivos asociados con demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, espasticidad, mioclono, espasmo muscular, tinnitus y deterioro y pérdida de la audición.

En una realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos cognitivos, que comprende: administrar a un paciente que necesita la misma, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos cognitivos particulares son demencia, delirio, trastornos amnésicos y declive cognitivo relacionado con la edad. Actualmente, La revisión bibliográfica de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos cognitivos que incluyen demencia, delirio, trastornos amnésicos y declive cognitivo relacionado con la edad. Como se usa en este documento, la expresión "trastornos cognitivos" incluye tratamiento de los trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El especialista reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por tanto, la expresión "trastornos cognitivos" tiene por objeto incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos de ansiedad, que comprende: administrar a un paciente que la necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos de ansiedad particulares son trastornos de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y ataque de pánico. Actualmente, la revisión bibliográfica de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos de ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y ataque de pánico. Como se usa en este documento, la expresión "trastorno de ansiedad" incluye tratamiento de los trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El especialista reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por tanto, la expresión "trastorno de ansiedad" tiene por objeto incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar esquizofrenia o psicosis que comprende: administrar a un paciente que necesita la misma una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Las patologías de esquizofrenia o psicosis particulares son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por estupefacientes. Actualmente, la revisión bibliográfica de la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por estupefacientes. Como se usa en este documento, la expresión "esquizofrenia o psicosis" incluye tratamiento de los trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El especialista reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para trastornos mentales y que estos evolucionan con el progreso médico y científico. Por tanto, la expresión "esquizofrenia o psicosis" tiene por objeto incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados con estupefacientes y comportamientos adictivos, que comprende: administrar a un paciente que la necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos relacionados con estupefacientes y comportamientos adictivos particulares son demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por abuso de estupefacientes; y tolerancia, dependencia o abstinencia de estupefacientes. Actualmente, la revisión bibliográfica de la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por abuso de estupefacientes; y tolerancia, dependencia o abstinencia de estupefacientes. Como se usa en este documento, la expresión "trastornos relacionados con estupefacientes y comportamientos adictivos" incluye tratamiento de los trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El especialista reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas



de clasificación alternativos para trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por tanto, la expresión "trastornos relacionados con estupefacientes y comportamientos adictivos" tiene por objeto incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar dolor, que comprende: administrar a un paciente que necesita la misma, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Las realizaciones de dolor particulares son dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico y dolor neuropático.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar obesidad o trastornos alimenticios asociados con ingesta excesiva de alimentos y complicaciones asociadas con los mismos, que comprende: administrar a un paciente que necesita la misma, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Actualmente, la obesidad está incluida en la décima edición de la International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (1992 Organización Mundial de la Salud) como una afección médica general. La revisión bibliográfica de la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye obesidad en presencia de factores psicológicos que influyen en una afección médica. Como se usa en este documento, la expresión "obesidad o trastornos alimenticios asociados con ingesta excesiva de alimentos" incluye tratamiento de las afecciones y los trastornos médicos descritos en ICD-10 y DSM-IV-TR. El especialista reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para afecciones médicas generales y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por tanto, la expresión "obesidad o trastornos alimenticios asociados con ingesta excesiva de alimentos" tiene por objeto incluir afecciones y trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

51

Los compuestos objeto son además útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora y reducción de riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicadas en este documento. Los compuestos objeto además son útiles en un método para la prevención,

5 tratamiento, control, mejora o reducción de riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente en combinación con otros agentes. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento,

10 prevención, control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que el fármaco solo. Tal o tales fármacos diferentes se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada comúnmente para lo mismo, contemporáneamente o secuencialmente con

15 un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, puede ser deseable una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contenga tales fármacos diferentes y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también

20 puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos se administran en programas solapantes diferentes. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos diferentes, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis menores que cuando

25 se usa cada uno únicamente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con un compuesto activo

30 diferente, sino también con dos o más compuestos activos diferentes. Análogamente, Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción de riesgo de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Tales fármacos

35 diferentes se pueden administrar, por una ruta y en una cantidad usada

comúnmente para lo mismo, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. La proporción en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente invención al otro agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, simultánea con o posterior a la administración de otro u otros agentes.

Por consiguiente, los compuestos objeto se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se conoce que son beneficiosos en las indicaciones objeto u otros fármacos que influyen en los receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia o reducen los efectos secundarios indeseados o toxicidad de los compuestos de la presente invención. El compuesto objeto y el otro agente se pueden coadministrar, en terapia conjunta o en una combinación fija.

En una realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, AINE incluyendo ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloides.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con agentes sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anti-psicóticos, anti-ansiedad, ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagónistas de 5HT-2 y

3

similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspriona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clomipramina, 5 clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, 10 haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclizolona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, 15 propofol, protriptilina, cuazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem y sales de los 20 mismos y combinaciones de los mismos y similares, o el compuesto objeto se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como con terapia de luz o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de decarboxilasa 25 extracerebral selectivo tal como carbidopa o benserazida), anti-colinérgicos tales como biperiden (opcionalmente como su clorhidrato o sal de lactato) y clorhidrato de trihexifenidil (bencexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas de receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor NMDA, 30 antagonistas de receptor de serotonina y agonistas de receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y tramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de

54

fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. Lisurida y pramipexol se usan comúnmente en una forma de no sal.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, ferfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que cuando los agentes neurolépticos se usan en combinación con el compuesto objeto pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan comúnmente en una forma de no sal. Por tanto, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperiden, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidil, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agente anti-depresivo o anti-ansiedad, incluyendo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores de recaptación de serotonina selectivos (IRSS), inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (IRMAO), inhibidores de la



recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (FLC); antagonistas de adrenorreceptor α , antagonistas de receptor de neuroquinina 1, anti-depresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente
5 agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (FLC). Los agentes específicos incluyen amitriptilina; clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina;
10 moclobemida; venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona y ipsapirona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante pulverización de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en
20 formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc, los compuestos de
25 la invención son eficaces para uso en seres humanos.

El término "composición" como se usa en este documento tiene por objeto abarcar un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o indirectamente, de la
30 combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término en relación con composiciones farmacéuticas tiene por objeto abarcar un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un transportador opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o
35 indirectamente de la combinación, formación de complejo o agregación de

gb

cualquiera de dos o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, se preparan composiciones farmacéuticas poniendo en asociación uniformemente e íntimamente el
5 ingrediente activo con un transportador líquido o un transportador sólido finamente dividido o ambos y después, si es necesario, dándole forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o afección de las enfermedades. Por
10 consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica
15 para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en
20 mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar, de ese modo, una acción sostenida durante un período más
25 largo. Las composiciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suaves en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete,
30 parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones de aceite en agua y suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en la técnica.

Los compuestos objeto son además útiles en un método para la
35 prevención, tratamiento, control, mejora o reducción de riesgo de las

enfermedades, trastornos y afecciones indicados en este documento. Sin embargo, la dosis de ingrediente activo en las composiciones de esta invención se puede variar, si es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma farmacéutica adecuada. El

5 ingrediente activo se puede administrar a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan tal tratamiento en dosis que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La

10 dosis variará de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, del peso del paciente, de dietas especiales que esté siguiendo un paciente, medicación simultánea y otros factores que los especialistas en la técnica reconocerán. En general, se administran niveles de dosis de entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal diariamente al

15 paciente, por ejemplo, seres humanos y seres humanos mayores. El intervalo de dosificación generalmente será de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente por día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosis será de aproximadamente

20 0,5 mg a 500 mg por paciente por día, en otra realización de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente por día; y en otra realización de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación de dosis sólida tal como comprendiendo de

25 aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo o comprendiendo de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosis sólida que comprenda aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que

30 contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se tiene que tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, tal como una vez o dos veces por día.

35 En los siguientes Esquemas y Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida y

los intermediarios necesarios en algunos casos están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de la bibliografía o como se ilustra en este documento. Los compuestos de esta invención se pueden preparar empleando reacciones como se muestra en

5 los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones convencionales que se conocen en la bibliografía o que se ilustran en los procedimientos experimentales. La numeración sustituta como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la que se usa en las reivindicaciones y con frecuencia, para claridad, se muestra un sustituto único unido al

10 compuesto en el que se permiten múltiples sustitutos de acuerdo con las definiciones anteriores en este documento. Las reacciones usadas para generar los compuestos de esta invención se preparan empleando reacciones como se muestra en los esquemas y ejemplos en este documento, además de otras manipulaciones convencionales tales como

15 hidrólisis de éster, escisión de grupos protectores, etc., como se puede conocer en la bibliografía o ilustrar en los procedimientos experimentales.

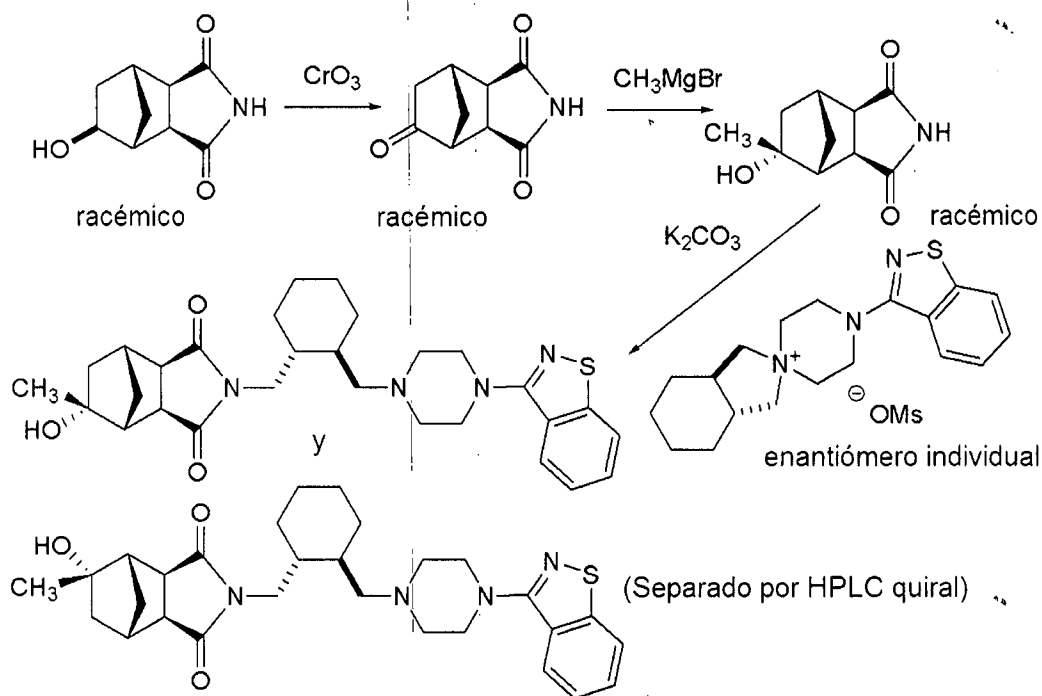
En algunos casos, el producto final se puede modificar adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de sustitutos. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción,

20 oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que comúnmente son conocidas por los especialistas en la técnica. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción indeseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan de forma que la invención se pueda apreciar más

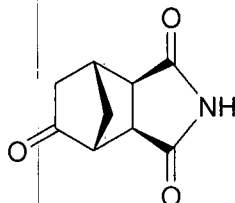
25 completamente. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ninguna manera.

59

EJEMPLO 1



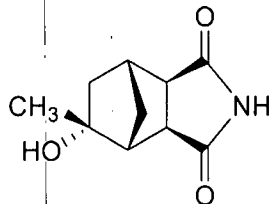
Paso 1: rac-(3aS,4S,7S,7aR)-tetrahydro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3,5(4H)-triona



Se disolvió trióxido de cromo (2,7 g) en ácido sulfúrico concentrado (2,3 ml) y agua (10 ml). Se añadieron gota a gota 12,17 ml de esta solución a una solución a 0°C de rac-(3aS, 4R, 5S, 7R, 7aR)-5-hidroxihexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona (4,21 g) (preparada por modificación de los procedimientos de la Publicación de Patente Japonesa JP 8-333368, 17 de diciembre de 1996) en 20 ml de acetona. Después de 1 h, se añadió 2-propanol (20 ml) y la reacción se agitó durante 30 min (el color naranja se disipa). La reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 98:2 de CH₂Cl₂:MeOH produjo 4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

60

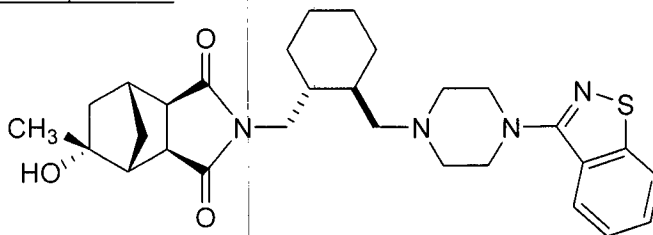
Paso 2: rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona



5 A una solución a -78°C de rac-(3aS,4S,7S,7aR)-tetrahydro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3,5(4H)-triona (1,08 g, 6,03 mmol) (Kossakowski, Jerzy; Zawadowski, Teodor; Balicka, Eliza., Acta Poloniae Pharmaceutica (1997), 54(6), 479-481) en 50 ml de THF anhidro se le añadió bromuro de metilmagnesio (5,02 ml de una solución 3 M en THF, 15,07 mmol). Después
10 de 2 h, se añadieron 3 ml más de solución de bromuro de metilmagnesio. Después de 2 h más, se añadieron 2 ml más de solución de bromuro de metilmagnesio. Después de un total de 6 h a -78°C , el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con ácido acético (1,725 ml, 30,1 mmol) (Cuidadosamente).
15 Se añadieron 200 μl de agua y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y 2 ml de MeOH. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar una espuma de color blanco. La espuma se disolvió en MeOH al 5%/ CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

20

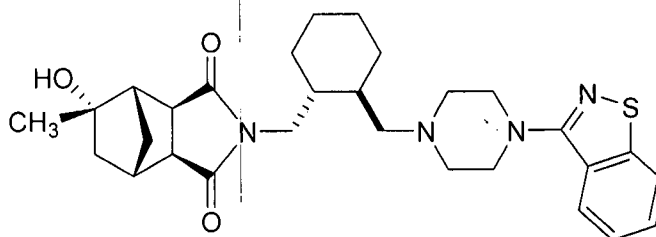
Paso 3: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil)ciclohexil)metil)-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona



25 y (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil)ciclohexil)metil)-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona

61

- 24 -



A una solución de rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona (88 mg, 0,451 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (1,8 ml) se le añadieron metanosulfonato de trans-R,R-3a, 7a-octahidroisoindolio-2-espiro-1'-[4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)]piperazina (191 mg, 0,451 mmol) y carbonato potásico (125 mg, 0,902 mmol). La reacción se calentó a 110°C durante 23 h y después se retiró del calor. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la solución acuosa se lavó una vez con más cantidad de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 189 mg de una mezcla de los dos compuestos del título. La HPLC preparativa (Chiralcel OD, EtOH al 60%/hexanos + dietilamina al 0,1%) proporcionó: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil}ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona y (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil}ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona. (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil}ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona. Tiempo de retención 4,6 min. ¹H RMN (CDCl₃) □ 7,91 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 8 Hz); 3,94 (dd, 1H, J = 13, 4 Hz); 3,53 (t, 3H, J = 5 Hz); 3,50 (d, 1H, J = 7 Hz); 3,34 (dd, 1H, J = 13, 10 Hz); 2,73 (d, 1H, J = 7 Hz); 2,68-2,59 (m, 6 H); 2,48 (s, 1H); 2,23 (dd, 1H, J = 13, 7 Hz); 1,89 (d a, 1H, J = 14 Hz); 1,74 (dd, 1H, J = 13, 5 Hz); 1,67 (d a, 2H, J = 12 Hz); 1,61-1,51 (m, 3H); 1,48 (d, 2H, J = 11 Hz); 1,41 (s, 3H); 1,38 (dd, 1H, J = 13, 3 Hz); 1,27-1,09 (m, 4H); 1,06-0,96 (m, 2H). HRMS (ESI) calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃S: 523,2738 [M+H]⁺; encontrado: 523,2713. Afinidad In Vitro (Ki) sobre los Receptores Humanos: 5HT1A (nativo) 8 nM; α2C 9 nM; α2A 59 nM; D2 1 nM; 5HT2A <10 nM; D3 2 nM; 5HT2C 16 nM; H1 371 nM; D1 457 nM; α1A 31 nM; α1D 82 nM; hERG 644 nM. Potencia Funcional

62

(CI50) sobre los Receptores Humanos: 5HT1A CE50 = 98 (máx 77%); α 2C 160 nM; α 2A 1217 nM; 5HT2A 32 nM; D2 25 nM; D1 1650 nM; 5HT2C 1707 nM; H1 3100 nM; hERG 4000 nM. (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona. Tiempo de retención 5,2 min. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,91 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 8 Hz); 3,95 (dd, 1H, J = 13, 4 Hz); 3,53 (t, 3H, J = 5 Hz); 3,50 (d, 1H, J = 7 Hz); 3,34 (dd, 1H, J = 13, 10 Hz); 2,73 (d, 1H, J = 7 Hz); 2,68-2,59 (m, 6 H); 2,48 (s, 1H); 2,23 (dd, 1H, J = 13, 7 Hz); 1,89 (d a, 1H, J = 13 Hz); 1,74 (dd, 1H, J = 13, 5 Hz); 1,70-1,46 (m, 7H); 1,41 (s, 3H); 1,37 (dd, 1H, J = 13, 3 Hz); 1,27-1,09 (m, 4H); 1,06-0,96 (m, 2H). HRMS (ESI) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 523,2738 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 523,2709.

Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron como se ha mostrado anteriormente, pero sustituyendo la rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hidroxi-5-alquilhexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3-diona apropiadamente sustituida como se ha descrito en los Esquemas y en los ejemplos anteriores. Los materiales de partida requeridos estaban disponibles en el mercado, se describen en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica.



TABLA 1

Compuesto	Nomenclatura	MS M+1
	(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-etilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona	537,2867
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-etilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona	537,2863
	(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-trifluorometilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona	577,2432
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-trifluorometilhexahidro-1H-4,7-metanoisindolo-1,3-diona	577,2433

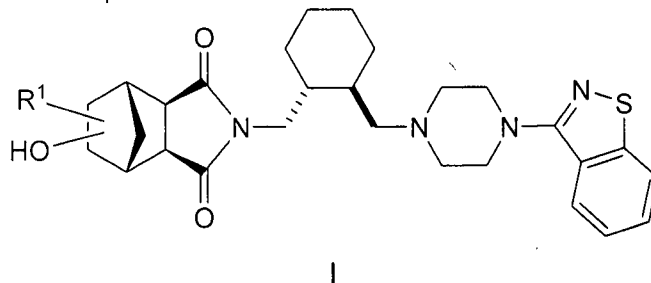
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con respecto a ciertas realizaciones particulares de la misma, los especialistas en la técnica

apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, deleciones o adiciones de los procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

5

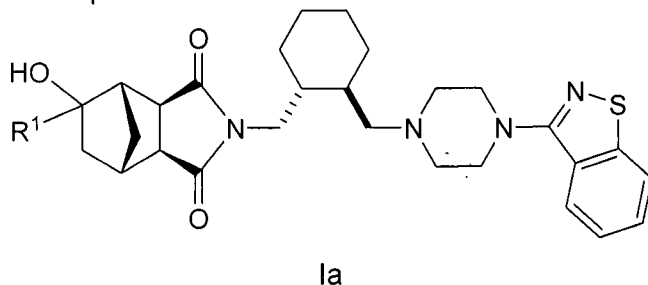
1. Un compuesto de la fórmula I:



en la que:

- 10 R^1 es alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por 1-6 flúor, donde R^1 y el grupo hidroxilo en el anillo se unen al mismo átomo de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 de la fórmula Ia:

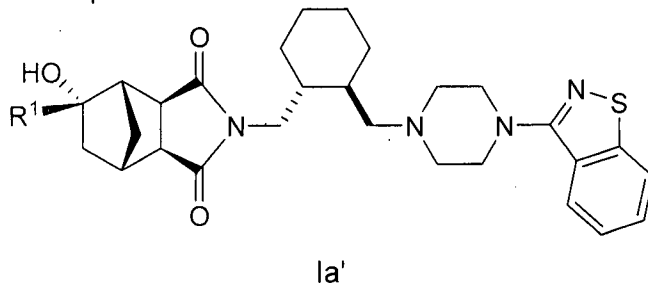


15

Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la Reivindicación 2 de la fórmula Ia':



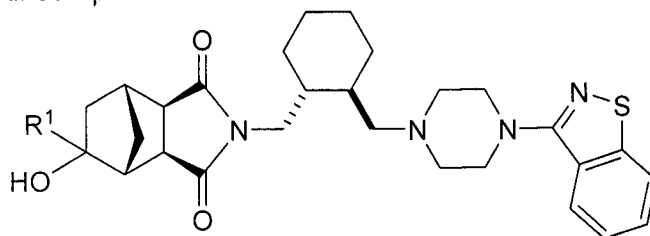
20

Ia'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

4. El compuesto de la Reivindicación 1 de la fórmula Ib:

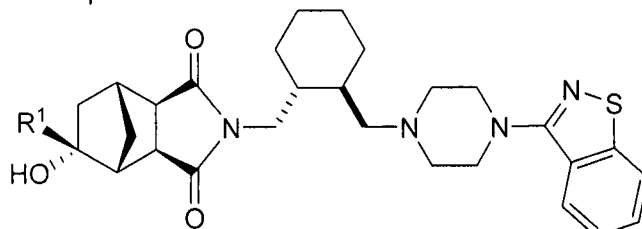


Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

5. El compuesto de la Reivindicación 4 de la fórmula Ib':



Ib'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

6. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo C₁₋₃ que está sin sustituir o sustituido por 1-6 flúor.

7. El compuesto de la Reivindicación 6 en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) metilo,
(2) etilo,
(3) n-propilo,
(4) isopropilo,
(5) trifluorometilo, y
(6) trifluoroetilo.

20

8. El compuesto de la Reivindicación 7 en el que R¹ es metilo.

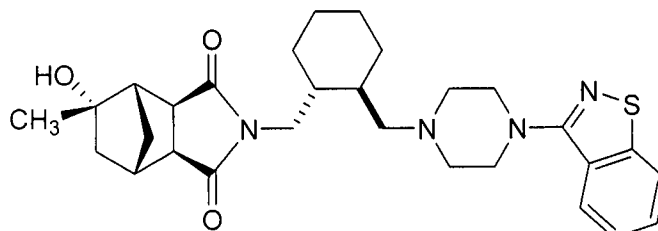
25

9. El compuesto de la Reivindicación 7 en el que R¹ es etilo.

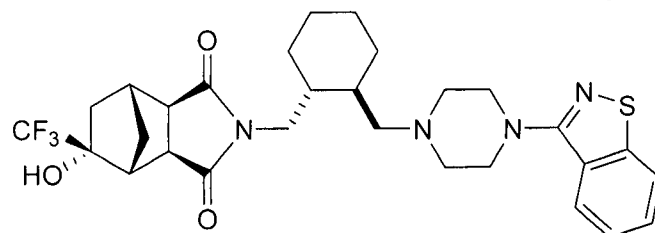
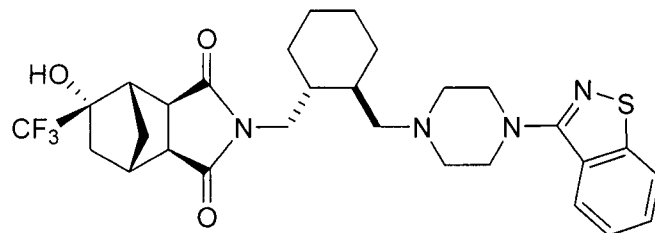
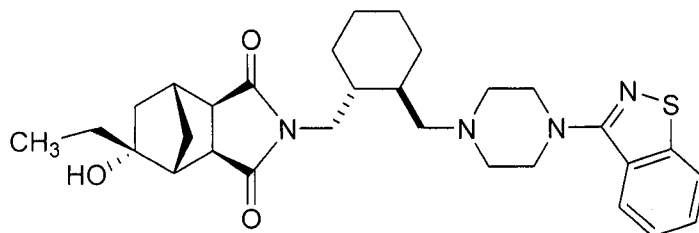
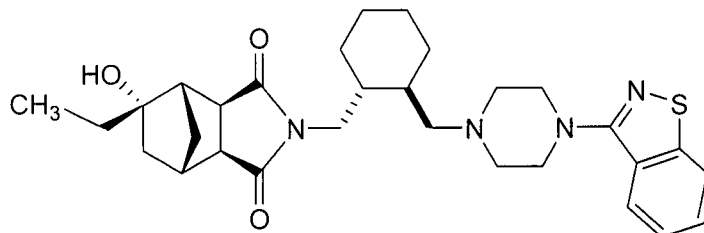
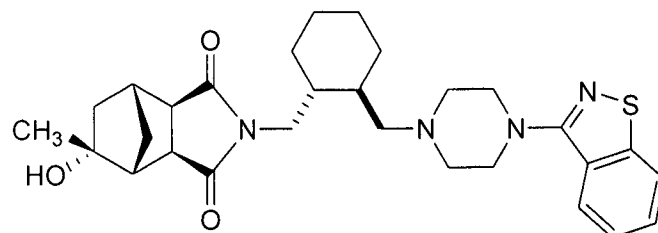
10. El compuesto de la Reivindicación 7 en el que R¹ es

trifluorometilo.

11, Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:



5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

13. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina.

14. Uso de un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno psíquico.

10

15. Un método para tratar un trastorno neurológico psiquiátrico asociado con la disfunción de la neurotransmisión de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

16. Un método para tratar la esquizofrenia en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

17. Un método para tratar el trastorno bipolar en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

18. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

35

19. Un método para potenciar la cognición en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

20. Un método para tratar la ansiedad en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a agentes terapéuticos que son antipsicóticos atípicos y que son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la neurotransmisión de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/004336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/12 A61K31/428 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/28

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)

C07D 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, BIOSIS, EMBASE, 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	JP 08 333368 A (SUMITOMO PHARMA) 17 December 1996 (1996-12-17) the whole document in particular compounds 7 and 9 -----	1-20
A	EP 0 464 846 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 8 January 1992 (1992-01-08) the whole document in particular pages 32-51 ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 doubts 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2008

Date of mailing of the international search report

16/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/004336

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ISHIZUMI K ET AL: "SUCCINIMIDE DERIVATIVES. II.1) SYNTHESIS AND ANTIPSYCHOTIC ACTIVITY OF N- not 4- not 4-(1,2-BENZISOTHIAZOL-3-YL)-1-PIPERAZINYL 3/4 BUTYL 3/4 1,2-CIS-CYCLOHEXANEDICARBOXIMIDE (SM-9018) AND RELATED COMPOUNDS2.3)" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, vol. 12, no. 43, 1 December 1995 (1995-12-01), pages 2139-2151, XP001026361 ISSN: 0009-2363 the whole document in particular table 1 -----	1-20
A	CIPOLLINA ET AL: "Synthesis and biological activity of the Putative Metabolites of the Atypical Antipsychotic Agent Tiospirone" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 34, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 3316-3328, XP002157852 ISSN: 0022-2623 the whole document in particular compound 34 (table I) -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/004336

172

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 8333368	A	17-12-1996	JP 3775823 B2	17-05-2006
EP 0464846	A	08-01-1992	AT 165359 T	15-05-1998
			CA 2046429 A1	07-01-1992
			DE 69129282 D1	28-05-1998
			DE 69129282 T2	20-08-1998
			DK 464846 T3	30-11-1998
			ES 2115599 T3	01-07-1998
			GR 3026697 T3	31-07-1998



No. 09-107560- -00000-0000

Fecha 2009-10-01 10:38:51 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudio M Neva
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

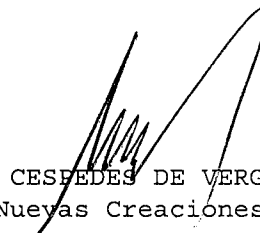
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MECK & CO INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 107560
	Solicitud internacional	PCT/US2008/004336
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3371

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 NOV. 2009
adpall