Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

CD

21. **EXPEDIENTE No.** 00-8363

54. **TITULO** DERIVADOS DE MEVINOLINA Y PREPARACIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/16 ; 31/015.

71. **SOLICITANTE** NOVARTIS AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. **APODERADO** JIMENA ESCOBAR URIBE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** FEBRERO 9, 2000

202099

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 8363

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00008363 00000000 Folios: 67
Fecha (A:M:D): 2003-02-09 16:14:54
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: NOVARTIS AG

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: SUIZA

Departamento o Estado:

Dirección:

Ciudad: BASILEA Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio: CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad: SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): 1. ROLF BAENTELI; 2. WILFRIED BAUER; 3. SYLVAIN COTTENS; 4. CLAUS EHRHARDT; 5. ULRICH HOMMEL; 6. JÖRG KALLEN; 7. JOSEF GOTTFRIED MEINGASSNER; 8. FRANCOIS NUNINGER; 9. GABRIELE WEITZ-SCHMIDT.

Identificación:

Dirección: 1. BASILEA, SUIZA; 2. LAMPENBERG, SUIZA; 3. WITTERSWIL, SUIZA; 4. LÖRRACH, ALEMANIA; 5. MÜLHEIM, ALEMANIA; 6. BASILEA, SUIZA;

Ciudad: 7. PERCHTOLDSDORF, AUSTRIA; 8. WITTENHEIM, FRANCIA; 9. BAD-KROZINGEN, ALEMANIA.

Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención: DERIVADOS DE MEVINOLINA Y PREPACIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ [X] NO *TIPO DE PRIORIDAD:* ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

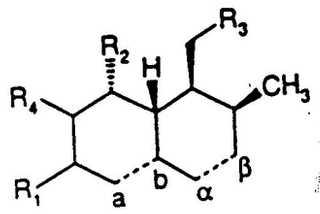
(33) País	Fecha	(31) No. Solicitud
GRAN BRETAÑA	FEBRERO 16, 1999	9903546.1
GRAN BRETAÑA	NOVIEMBRE 25, 1999	9927880.6

Para publicar a los [X] 6 meses [ ] 12 meses [ ] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 2300/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Proveer un compuesto de la fórmula I :



I

En donde el anillo lactona se modifica para que tenga ciertas propiedad farmacéuticas; adicionalmente se refiere a composiciones farmacéuticas que los comprenden en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable junto con un diluyente o vehículo para el mismo.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398	X
Recibo de la tasa respectiva No. 00 - 5, 319	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	
Traducción oficial	
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	
Capitulo descriptivo	X
Dibujos planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propiedad según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	
Otros documentos	

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE **C.C. 39.779.452 Usaquén.** **T.P. No. 68.228**

2300

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00338363 00000000
Fecha (AMD): 2023-02-09 16:14:54
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 67

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 5,319
FECHA : ENERO 24 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAR UNIDE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	777983	24/01/2000	3,648,[illegible].00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
			TOTAL 1	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

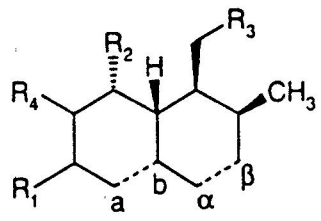
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Recaudos

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DERIVADOS DE MEVINOLINA

La presente invención se refiere a derivados de mevinolina, a un proceso para su producción, a su uso como un producto farmacéutico, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

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



I

en donde:

cada uno de a---b y α---β independientemente, es un enlace sencillo o un doble enlace;

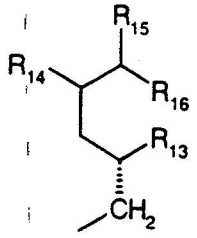
R_1 es ····H , ····C_{1-4}alquilo ó —OR_a

en donde R_a es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 es OH; -O-CO-R_5, en donde R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; u $-O-R_6$, en donde R_6 es el residuo de un α-aminoácido unido a O a través de su residuo de carbonilo, o $-CHR_7-COR_8$, en donde R_7 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_8 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos o NR_9R_{10}, en donde cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un grupo heteroarilo;

R_3 es una lactama sustituida, piperidilo, amino-alcohol lineal, o carbamato cíclico, o un residuo de la fórmula (i):



(i)

en donde:

R_{13} es OH; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; -O-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; u -O-CO-NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_{14} es OH; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de

carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $NR_{9a}R_{10a}$-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, en donde cada uno de R_{9a} y R_{10a} tiene independientemente uno de los significados dados para R_9 y R_{10};

R_{15} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R_{16} es $CONR_{17}R_{18}$, en donde uno de R_{17} y R_{18} es H, y el otro es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo; siendo cada uno de a–b y α---β un enlace sencillo cuando cada uno de R_{13} ó R_{14} es OH; y

R_4 es H u OR_{19}, en donde R_{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y siempre aparezca "arilo" como está o en los significados de "arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono" en la definición anterior, es "fenilo", o "naftilo" opcionalmente sustituido por halógeno, OH, $NR_{11}R_{12}$, COOH, CF_3, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, ciano, o $CONR_{11}R_{12}$, siendo cada uno de R_{11} y R_{12} independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o naftilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{11} y R_{12}, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, forman heteroarilo; y siempre que aparezca "heteroarilo", es un residuo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

en forma libre o en forma de sal.

Los grupos alquilo o las fracciones de alquilo pueden ser de cadena ramificada o recta. Los grupos o las fracciones de cicloalquilo son de preferencia ciclopentilo o ciclohexilo. Heteroalquilo incluye, por ejemplo, alquilo halogenado, tal como CF_3. Polihidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede comprender hasta 6 grupos hidroxilo.

De preferencia, la fracción de fenilo o naftilo en arilo o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cuando está sustituida, lleva hasta tres sustituyentes, como se da a conocer anteriormente, más preferiblemente seleccionados a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metoxilo o etoxilo, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y OH. Cuando la fracción de fenilo está disustituida, los dos sustituyentes de

preferencia están en las posiciones **meta** y **para**. Arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono es de preferencia bencilo, fenetilo, o naftilo-CH_2-, estando la fracción de fenilo o naftilo opcionalmente sustituida como se indica anteriormente.

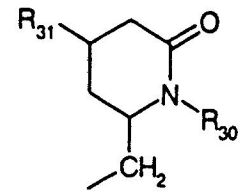
Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, piridilo, indolilo, o quinolilo. Heteroarilo como está formado por R_9 y R_{10}, junto con el nitrógeno con el que están unidos, puede comprender un heteroátomo adicional, por ejemplo O ó N, y es de preferencia pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, o morfolino. En heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, la fracción de alquilo de preferencia es alquilo de 1 a ó 2 átomos de carbono.

Los significados dados anteriormente para "arilo" y "heteroarilo" también se aplican a los radicales de las fórmulas (a), (b), (c_1), ó (c_2) posteriormente en la presente.

Cuando R_6 es el residuo de un α-aminoácido, puede ser el residuo de un α-aminoácido natural o no natural, por ejemplo Ala, Leu, Ile, Val, Pro, en donde el grupo amino terminal puede estar sustituido o insustituido, por ejemplo por un grupo protector de amino.

Cuando R_3 es un residuo de lactama sustituida, es de preferencia un anillo de 6 miembros, en donde el nitrógeno de la lactama puede estar sustituido, y/o puede comprender un sustituyente adicional sobre el anillo, por ejemplo sobre el

átomo de carbono opuesto al nitrógeno. De preferencia, el residuo de lactama está disustituido. Un ejemplo adecuado de una lactama sustituida como R_3 incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (a):



(a)

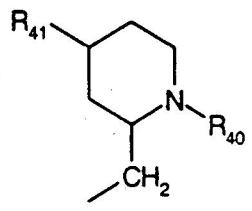
en donde:

R_{30} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; arilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; o heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{31} es OH; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; HOOC-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $NR_{9a}R_{10a}$-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, en donde cada uno de R_{9a} y R_{10a} tiene independientemente

uno de los significados dados para R_9 y R_{10}.

Cuando R_3 es un residuo de piperidilo sustituido, el nitrógeno del piperidilo puede estar sustituido, y/o puede haber un sustituyente adicional presente sobre el anillo, por ejemplo sobre el átomo de carbono opuesto al nitrógeno. De preferencia el residuo de piperidilo está disustituido. Un ejemplo adecuado de un residuo de piperidilo sustituido incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (b):



(b)

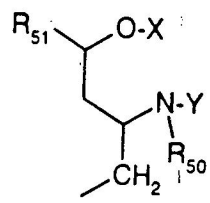
en donde:

R_{40} tiene uno de los significados dados para R_{30}; y

R_{41} tiene uno de los significados dados para R_{31}, o es -O-CO-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

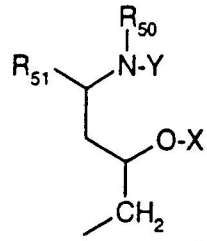
Cuando R_3 es un residuo de amino-alcohol sustituido, el grupo amino del mismo puede estar monosustituido, por ejemplo por un sustituyente tal como arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y/o puede haber un sustituyente adicional presente sobre la cadena, por ejemplo sobre el átomo de carbono adyacente al grupo alcohol o amino. La ciclación del residuo de amino-

alcohol sustituido conduce a un carbamato cíclico sustituido correspondiente. Un ejemplo adecuado de un amino-alcohol sustituido y del carbamato cíclico sustituido correspondiente incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (c_1) ó (c_2):



(c_1)

ó



(c_2)

en donde:

cualquiera de X e Y es H, ó X e Y forman juntos  ,

cada uno de R_{50}, es independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; arilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; arilcarbonilo; heteroarilcarbonilo; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y

cada uno de R_{51} es independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4

átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono está opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $R_{23}R_{24}N$-CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R_{23} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, polihidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_{24} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

siendo cuando menos uno de R_{50} y R_{51} diferente de H.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R_3 es lactama sustituida, amino-alcohol lineal sustituido, carbamato cíclico sustituido, de preferencia lactama sustituida o carbamato cíclico sustituido, por ejemplo como se da a conocer anteriormente, más preferiblemente un radical de la fórmula (a) ó (c_1) ó (c_2), en donde X e Y son -CO-.

En los compuestos de la fórmula I, los siguientes significados se prefieren individualmente o en cualquier sub-combinación:

1. R_1 es H ó CH_3, de preferencia CH_3;

2. R_2 es $-O-CO-R_5$, de preferencia en donde R_5 es alquilo de 4 a 8 átomos de carbono, particularmente $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_2-CH_2-CH_3)_2$, $-CH(CH_2-CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_3$ ó $-CH(CH_2-CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$.

3. a---b es un doble enlace;

4. α---β es un doble enlace;

6. R_4 es H;

5. R_3 es un radical de la fórmula (i);

7. R_{16} es $CO-NR_{17}R_{18}$; de preferencia uno de R_{17} y R_{18} es H;

8. Cada uno de R_{13} y R_{14} es OH, y cada uno de a---b y α---β es un enlace sencillo;

9. Cada uno de R_{13} y R_{14} es diferente de OH;

10. R_{13} es un radical de la fórmula (a);

11. R_{30} en (a) es arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia bencilo o naftilmetilo, en donde el anillo de fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o morfolino, piridilo, indolilo, o quinolilo;

12. R_{31} en (a) es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó HOOC-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

13. R_3 es un radical de la fórmula (c_1) ó (c_2), en donde X e Y forman juntos -CO-;

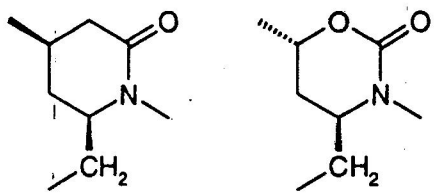
14. R_{50} en (c_1) ó (c_2), en donde X e Y forman juntos -CO-, es arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia bencilo o naftilmetilo, en donde el anillo de fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15. R_{51} en (c_1) ó (c_2), en donde X e Y forman juntos -CO-, es hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $R_{23}R_{24}N$-CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, o sales cuando está presente un COOH, como sales con bases, por ejemplo sales alcalinas, tales como

sodio o potasio, o sales de amonio sustituido o insustituido.

Se apreciará que los radicales de las fórmulas (i), (a), (b), (c_1), y (c_2) pueden comprender cuando menos un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo el átomo de carbono que lleva R_{15} y R_{16}, R_{31}, R_{41}, ó R_{51}, respectivamente, por ejemplo:



(a')

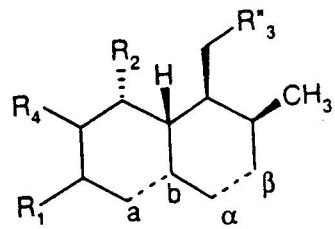
(c_1')

En donde no se especifique la estereoquímica de cualquier parte de un compuesto de la invención, se debe entender que la presente invención abarca los enantiómeros individuales y sus mezclas. Se aplican consideraciones similares en relación con los materiales de partida que exhiban átomos de carbono asimétricos, como se mencionó anteriormente. Cuando los compuestos de la invención existan en una forma isomérica, como se mencionó anteriormente, los isómeros individuales se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo empleando materiales de partida ópticamente activos, o mediante separación de las mezclas inicialmente obtenidas, por ejemplo utilizando técnicas cromatográficas convencionales.

La presente invención también incluye un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende:

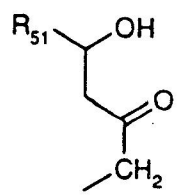
a) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un residuo de la fórmula (i), someter a mevinolina o compactina, o a la tetrahidro-mevinolina o -compactina correspondiente, a abertura de anillo, por ejemplo mediante su reacción con una amina correspondiente, por ejemplo arilamina; ó

b) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un radical de la fórmula (c_1), en donde cada uno de X e Y es H, someter a aminación reductiva a la función carbonilo en R''_3 en un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

en donde R_1, R_2, R_4, a---b y α---β, y R_1 son como se definen anteriormente, y R''_3 es un radical de la fórmula (c_{1A}):



(c_{1A})

en donde R_{51} es como se define anteriormente; ó

c) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un residuo de la fórmula (c_2), en donde cada uno de X e Y es H, someter a mevinolina o compactina, en donde el anillo de lactona se ha convertido en una lactona α,β-insaturada conjugada, a una 1,4-adición, por ejemplo con una amina, por ejemplo veratrilamina, y abertura de anillo concomitante con un alcohol, por ejemplo metanol; ó

d) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un residuo de la fórmula (c_1) ó (c_2), en donde cada uno de X e Y es -CO-, someter a ciclación un compuesto de la fórmula I, en donde R_3 es un residuo de la fórmula (c_1) ó (c_2), en donde cada uno de X e Y es H; o

e) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es una lactama sustituida, por ejemplo un residuo de la fórmula (a), someter a un compuesto de la fórmula I, en donde R_3 es un residuo de la fórmula (i), en donde R_{13} es OH oxidado hasta una cetona, y R_{16} es $CONHR_{18}$, a una aminación reductiva y cierre de anillo concomitante; ó

convertir el OH libre de R_3 en un compuesto de la fórmula I, en donde R_3 es un residuo de la fórmula (i), en donde R_{16} es $CONHR_{18}$, en un grupo de salida, por ejemplo mediante mesilación, y luego someter al compuesto resultante a un tratamiento básico; ó

f) para la producción de un compuesto de la fórmula I, en donde R es un piperidilo sustituido, por ejemplo un residuo de la fórmula (b), reducir un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es una lactama sustituida, por ejemplo un residuo de la fórmula (a);

y cuando se requiera, remover el grupo protector cuando esté presente, y convertir el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de sal.

Cuando estén presentes grupos OH en los productos de partida que no participen en la reacción, se pueden proteger, de acuerdo con los métodos conocidos. Los grupos protectores de OH son conocidos en la técnica, por ejemplo butilo terciario-dimetilsilanilo.

Los pasos del proceso (a) a (f) se pueden efectuar de una manera análoga a los métodos conocidos en la materia, o como se da a conocer en los ejemplos que se encuentran más adelante. La ciclación del paso (d) se puede realizar convenientemente en la presencia de un agente de ciclación, por ejemplo carbonildi-imidazol.

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar abriendo el anillo de lactona protegido con OH de acuerdo con los procedimientos conocidos, por ejemplo mediante su reacción con una amina, y luego la oxidación del grupo hidroxilo resultante en una cetona. Hasta donde no se describe

particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en este campo, o como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 99/11258, por ejemplo empezando a partir de mevinolina o compactina, o tetrahidro-mevinolina o -compactina. El $-O-CO-CH(CH_3)-C_2H_5$ de mevinolina, compactina, o tetrahidro-mevinolina ó -compactina, también se puede reducir a OH, y luego se puede esterificar a otro grupo $-O-CO-R_5$.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

Boc = butoxilo terciario-carbonilo

ta = temperatura ambiente

OMe = metoxilo

THF = tetrahidrofurano

DMF = formamida dimetílica

DCC = N,N'-diciclohexilcarbodi-imida

Pro = prolina

TBDMS = butilo terciario-dimetilsililo

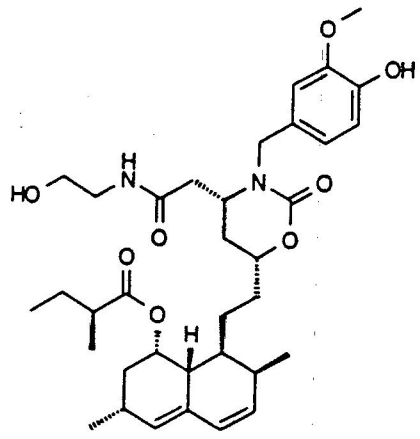
DMAP = dimetilaminopiridina

CDI = carbonildi-imidazol

TBME = metiléter de butilo terciario

CHX = ciclohexano.

Ejemplo 1: (S)-(3R,7S,8aR)-8-{(S)-2-[(4R,6R)-3-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico.



a) A una solución de 40.4 gramos de mevinolina ((1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-((1R,3R)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3-7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico) en 100 mililitros de CH_2Cl_2, se le agregan 24.4 gramos de DMAP, y luego lentamente 15.0 gramos de Ac_2O. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se controla mediante cromatografía de capa delgada, TMBE/CHX, 3:2. La mezcla de reacción se diluye con TBME, se lava sucesivamente con agua, ácido cítrico a aproximadamente el 15 por ciento, salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra, y el producto se cristaliza mediante la adición de di-isopropiléter. El precipitado se filtra, se lava con di-isopropiléter, y se seca, produciendo el derivado de lactona

α,β-insaturada, (S)-(3R,7S,8aR)-7-metil-3-metil-8-[(S)-2-((R)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-etil]-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico.

MS (FAB-MS), 387 (MH+).

b) A 15.5 gramos del compuesto a) en 250 mililitros de MeOH, se les agregan 14.4 gramos de la 4-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-bencilamina, y la mezcla se agita durante la noche. Control por cromatografía de capa delgada en TBME. La mezcla de reacción se evapora completamente, y el producto crudo se separa mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (CHX-> TBME-> MeOH). Se obtiene el metiléster deseado, (S)-(3R,7S,8aR)-8-{(R)-(3R,5R)-5-[4-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-bencilamino]-3-hidroxi-6-metilcarbamoil-hexil}-7-metil-3-metil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iléster de ácido (S)-2-metilbutírico.

MS, (ESI), 686.5 (MH+).

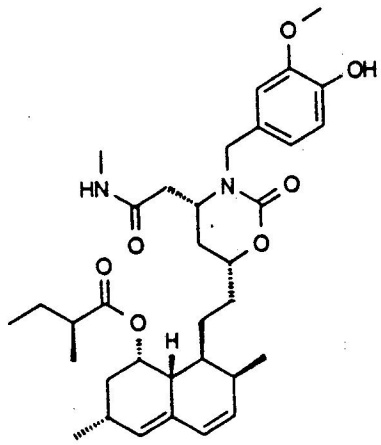
c) Una solución de 12.5 gramos del compuesto obtenido trata con 4.1 gramos de CDI, y se agita durante aproximadamente 5 horas a temperatura ambiente. Control por cromatografía de capa delgada en TBME/CHX, 3:2. La mezcla de reacción se diluye con TBME, se extrae con agua y luego con salmuera, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía RP-18, MeOH/H2O-> MeOH. Después de la recromatografía sobre gel de sílice, TBME/CHX-> TBME, se obtiene el carbamato cíclico,

(S)-(3R,7S,8aR)-8-((S)-2-{(4R,6R)-3-[4-(butilo terciario-dimetilsilaniloxi)-3-metoxi-bencil]-4-metilcarbamoilmetil-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il}-etil)-7-metil-3-metil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico como una espuma.en b), en 25 mililitros de formamida dimetílica, se MS (ESI), 712.5 (MH+)

d) A una solución de 6.0 gramos del compuesto obtenido en c) en 25 mililitros de MeOH, se le agrega un total de 5.5 gramos de 2-amino-etanol, y la mezcla se calienta a reflujo, durante aproximadamente 40 horas, hasta completarse (control por cromatografía de capa delgada en acetato de etilo húmedo). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se extrae con ácido cítrico y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica como anteriormente, primero mediante cromatografía RP-18, y luego sobre gel de sílice. El producto del título se obtiene como una espuma blanca.

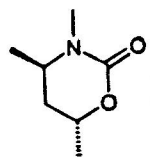
MS (ESI): 627.4 (MH+).

Ejemplo 2: (S)-(3R,7S,8aR)-8-{(S)-2-[(4R,6R)-3-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-metilcarbamoilmetil-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il]-etil}-7-metil-3-metil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico

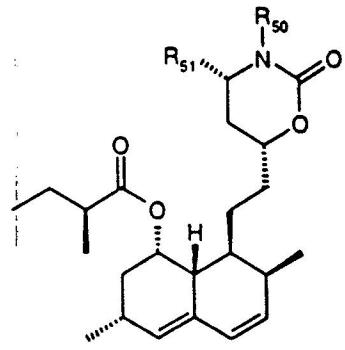


3.6 gramos del compuesto obtenido en el Ejemplo 1c), se disuelven en 100 mililitros de una solución de metilamina a aproximadamente el 30 por ciento en MeOH, y se agitan a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. (Control por cromatografía de capa delgada en acetato de etilo húmedo). La mezcla de reacción se evapora, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (TMBE/CHX-> acetato de etilo). Las fracciones puras se combinan, se evaporan, y se obtiene el compuesto del título como una espuma. MS (ESI): 597.4 (MH+) $[\alpha]^{20}_D$=+234.7° (c=1 en metanol)

Siguiendo el mismo procedimiento, pero utilizando el material de partida apropiado, también se obtiene el diastereómero, en donde el anillo de carbamato tiene la configuración:



Siguiendo el procedimiento dado a conocer en los Ejemplos 1 y 2, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X:

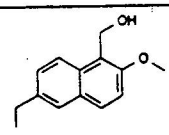


X

en donde R_{50} y R_{51} son como se definen en la siguiente Tabla 1.

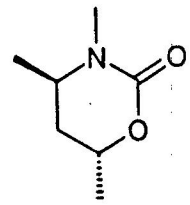
TABLA 1

Ej.	**R_{50}**	**R_{51}**	**M.S. (ESI)**
3*	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$(4'-OH-3'-OMe-fenilo)	717[M-H]
4	3-OMe-4-(2-hidroxi-etoxi)-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$[3'-OMe-4'-(β-hidroxi-etoxi)-fenilo]	851[M+HCOO-]
5	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_3$	611[MH+]
6	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-COOH$	596[M-H]
7	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-OCH_3$	596[M-H]
8	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-COOH$	582[M-H]
9	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-N(CH_3)_2$	609[M-H]

9	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-N(CH_3)_2$	609[M-H]
10	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CH_2-OH$	570[MH+]
11	3,4-di-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$ (3',4'-di-OH-fenilo)	689[M-H]
12	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-N-CH(CH_2OH)_2$	669[M-H]
13	3-Ome-4-(2-hidroxi-etoxi)-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_3$	639[M-H]
14	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$	655[M-H]
15	3,4-di-OH-bencilo	$-CH_2-CO-OCH_3$	582[M-H]
16	3,4-di-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_2CH_2OH$	611[M-H]
17	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH(CH_2-OH)_2$	655[M-H]
18	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2OH$	640[M-H]
19		$-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2OH$	689[M-H]
20	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-(CHOH)_4-CH_2OH$	745[M-H]
21	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-N-(CH_2CH_2OH)_2$	669[M-H]
22	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-(CH_2)_2-$	654[MH+]

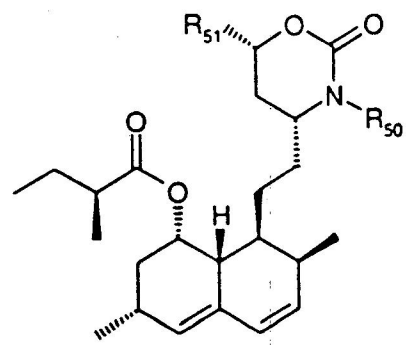
		$N(CH_3)_2$	
23	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2OH$	671[M+HCOO-]
24	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NH-$(3,4-di-OMe-bencilo)	721[MH+]

*El diastereoisómero del compuesto del Ejemplo 3, en donde el residuo de carbamato cíclico tiene la configuración:



también se prepara siguiendo el mismo procedimiento.

Siguiendo el procedimiento que se encuentra más adelante, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_1. El anillo de lactona protegido por OH de mevinolina o compactina, también se puede someter a abertura de anillo, por ejemplo mediante su reacción con una amina, y luego tratamiento de la hidroxiamina resultante con carbonildi-imidazol conduce al carbamato.



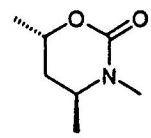
X_1

en donde R_{50} y R_{51} son como se definen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Ej.	**R_{50}**	**R_{51}**	**M.S. (ESI)**
25*	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_3$	611 (M+H)
26	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	668 (M+H)

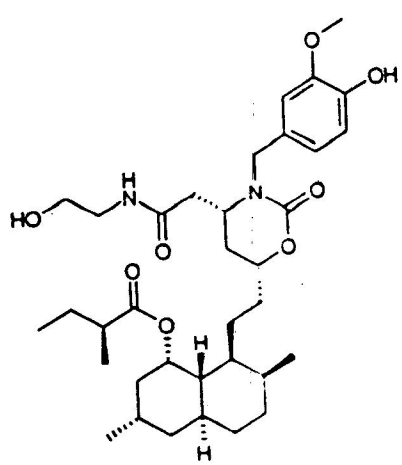
*El diastereómero del compuesto del Ejemplo 25, en donde el residuo de carbamato cíclico tiene la configuración:



también se prepara siguiendo el mismo procedimiento.

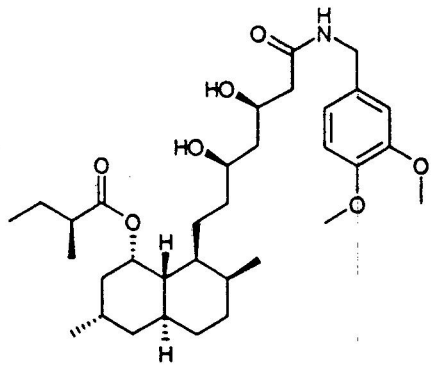
Ejemplo 27: (S)-(3S,4aS,7S,5S,8S,8aS)-8-{(S)-2-[(4R,6R)-3-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-[2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il]-etil}-3,7-dimetil-decahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico

Siguiendo el primer paso del procedimiento para preparar el Ejemplo 28 (para obtener trans-tetrahidro-mevinolina), y luego el procedimiento (pasos a) a d)) como se da a conocer en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto de la fórmula:



MS (ESI): 629 [M-H].

Ejemplo 28: (3S,4aS,7S,8S,8aS)-8-[(3R,5R)-6-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-3,5-dihidroxi-hexil]-3,7-dimetil-decahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico



a) A una solución de 40 gramos (0.098 moles) de mevinolina en 3 litros de acetato de etilo, se le agregan 10 gramos de Pt/Al_2O_3. La mezcla se hidrogena bajo una atmósfera de H_2, bajo una presión de 2.6 bar durante 16 horas. La mezcla se filtra, y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano, 8/2, como un solvente. Primero se eluye el isómero **cis** indeseado, seguido por un producto secundario con un doble enlace. Finalmente se eluye el isómero **trans** deseado. Varias cristalizaciones produjeron la trans-tetrahidro-mevinolina deseada, ((S)-(3S,4aS,7S,5S,8S,8aS)-8-[2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-3-metil-7-metil-

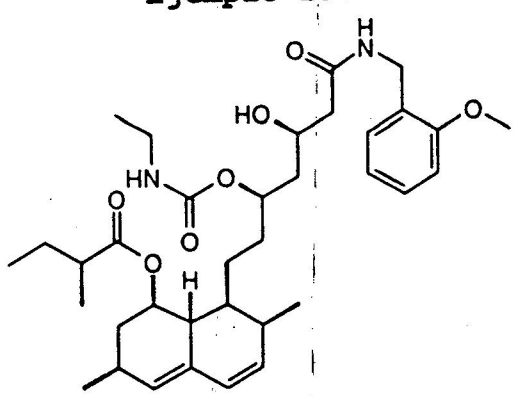
decahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico).

b) A una solución de 2 gramos (5.0 milimoles) de la trans-tetrahidro-mevinolina obtenida en a), en 12 mililitros de etanol, se le agregan 3.7 mililitros (25.0 milimoles) de 3,4-dimetoxibencilamina. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con 300 mililitros de dietiléter, y se lava con 100 mililitros de agua. El extracto orgánico se seca con $MgSO_4$, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto del título.

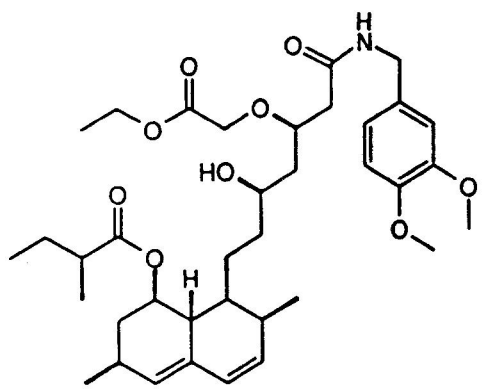
MS (ESI): 598 (M+Na), 574 (M-H).

El compuesto del Ejemplo 29 se obtiene mediante la sililación de mevinolina, siguiendo el paso b) del procedimiento del Ejemplo 28, haciendo reaccionar con isocianato de etilo, y desililando de acuerdo con los métodos convencionales. El compuesto del Ejemplo 30 se obtiene mediante la reacción de mevinolina con diazoacetato de etilo y acetato de rodio, y luego siguiendo el paso b) del procedimiento del Ejemplo 28.

Ejemplo 29:



Ejemplo 30:

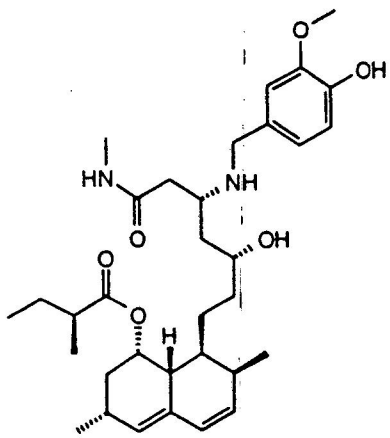


MS (ESI): 613 (M+H)

MS (ESI): 658 (M+H)

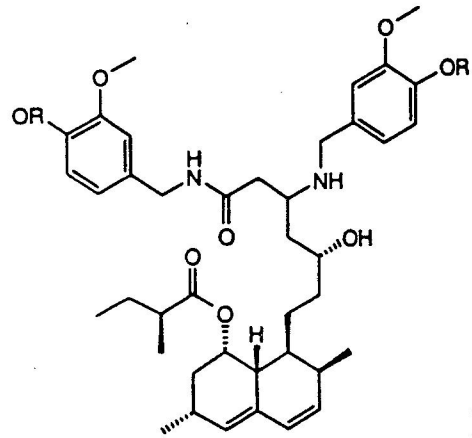
El compuesto del Ejemplo 31 se prepara siguiendo los pasos a) y b) del procedimiento del Ejemplo 1, y desililando el compuesto resultante del paso b). Los compuestos de los Ejemplos 32 y 33 se obtiene sometiendo a los materiales de partida apropiados al paso a) y a una versión modificada del paso b) (en ausencia de metanol):

Ejemplo 31:



MS (ESI): 571 [MH+]

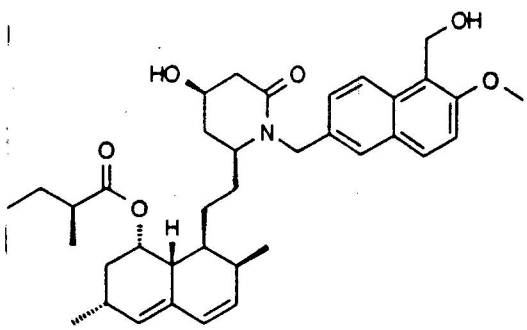
Ejemplos 32 y 33:



Ej.32 R = H MS (ESI): 693 [MH+]

Ej.33 R = CH_3 MS (ESI): 791 [M+HCOO]

Ejemplo 34: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-(5-hidroximetil-6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico



a) A una solución agitada de 22 gramos (37 milimoles) de mevinolina sililada (obtenida mediante sililación convencional de mevinolina en la posición 4) (3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-6-oxo-tetra-hidropiran-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico) en 65 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se le agregan 18 gramos (56 milimoles) de C-[5-(butilo terciario-dimetil-silaniloximetil)-6-metoxi-naftalen-2-il]-metilamina (preparada a partir de 2-bromo-6-metoxi-naftaleno). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluye con 250 mililitros de metiléter de butilo terciario, y se lava sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 4/1 a 3/2), para proporcionar la hidroxiamida, 8-(5-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-6-{[5-

(butilo terciario-dimetil-silaniloximetil)-6-metoxi-naftalen-2-ilmetil]-carbamoil}-3-hidroxi-hexil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,-8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metilbutírico como una espuma blanca.

MS (ESI, -Q1MS) 894.6; 884.3; 848.5.

b) A una solución enfriada (0°C) y agitada de 4.3 gramos (5.0 milimoles) del compuesto obtenido en 34a) anterior, y 1.4 mililitros (10 milimoles) de trietilamina en 40 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 0.51 mililitros (6.6 milimoles) de cloruro de metansulfonilo. Después de 30 minutos, se agregan 6.5 mililitros (13 milimoles) de una solución 2M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C. La reacción se apaga con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento, y se diluye con metiléter de butilo terciario. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae dos veces con metiléter de butilo terciario. Las fases orgánicas se combinan, se lavan sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 95/5 a 4/1), para proporcionar la lactama, 8-(2-{4-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-1-[5-(butilo terciario-dimetil-silaniloximetil)-6-metoxinaftalen-2-ilmetil]-6-oxo-piperidin-2-il}-etil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il-éster de ácido 2-

metilbutírico como una espuma blanca.

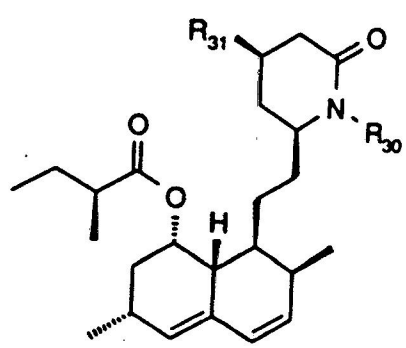
MS (ESI, +Q1MS) 832.6; 598.4.

c) A una solución agitada de 106 miligramos (0.13 milimoles) del compuesto obtenido en 34b) anterior, en 2 mililitros de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, se le agregan 606 microlitros (0.62 milimoles) de una solución acuosa de HCl 1N. Después de 18 horas, la reacción se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se diluye con metiléter de butilo terciario. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae dos veces con metiléter de butilo terciario. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1 a 1:4), para proporcionar el compuesto del título puro como una espuma blanca.

MS (ESI, -Q1MS) 648.4; 602.5 $[\alpha]^{20}_D$=+119.3° (c=1 en metanol)

M.P. 145°C.

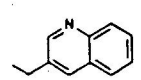
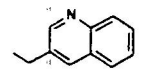
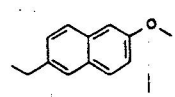
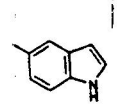
Los compuestos de la fórmula X_2:

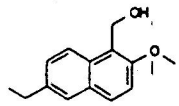


X_2

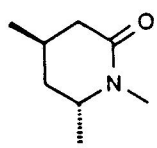
en donde R_{30} y R_{31} tienen los significados dados en la Tabla 3, se preparan de una manera análoga al procedimiento dado a conocer en el Ejemplo 34.

Tabla 3

Ej.	**R_{30}**	**R_{31}**	**M.S.**
35		OH	545 [MH+]
36*		OH	545 [MH+]
37	4-(2'-OH-etoxi-3-OCH_3-bencilo	OH	628 [M+HCOO-]
38	3,5-di-(OCH_3)-bencilo	OH	554 [MH+]
39	3,4-di-(OCH_2CH_3)-fenilo	OH	568 [MH+]
40	β-naftil-CH_2-	OH	544 [MH+]
41	4-di-etil-carbamoil-bencilo	OH	593 [MH+]
42	3-OCH_3-4-OH-bencilo	OH	538 [MH+]
43	4-morfolinocarbonil-bencilo	OH	607 [MH+]
44		OH	619 [M+HCOO-]
45	4-etoxi-carbonil-bencilo	OH	566 [MH+]
46*		OH	519 [MH+]
47**	(3,4-dimetoxi)-bencilo	OH	554 [MH+]
48	4-piridil-CH_2-	OH	495 (M+H)
49**	3-piridil-CH_2-	H	494 (M) (EI)

50	CH_3	OH	418 (M+H)
51	3-benzoxi-bencilo	OH	600 (M+H)
52*	3-benzoxi-bencilo	OH	600 (M+H)
53	3-isopropoxi-bencilo	OH	596 (M+HCOO)
54*	3-isopropoxi-bencilo	OH	552 (M+H)
55	(3,4-dimetoxi)-fenetilo	OH	568 (M+H)
56	p-CF_3-bencilo	OH	562 (M+H)
57	p-butoxi terciario-bencilo	OH	594(M+H)
58		OCH_3	640[MNa+]
59**	m-metoxi-bencilo	OH	523(M) (EI)
60*	Bencilo	OCH_3	508(M+H)
61	3-OCH_3-4-(2'-OH-etoxi-)bencilo	O-CH_2-CO-OC_2H_5	715[M+HCOO-]
62	3-OCH_3-4-(2'-OH-etoxi-)bencilo	O-CH_2-CH_2-OH	628[MH+]
63*	Bencilo	OCH_2CH_2OH	538(M+H)
64*	Bencilo	O-CH_2-COOH	552(M+H)

*En estos compuestos, la fracción de lactama tiene la siguiente configuración:

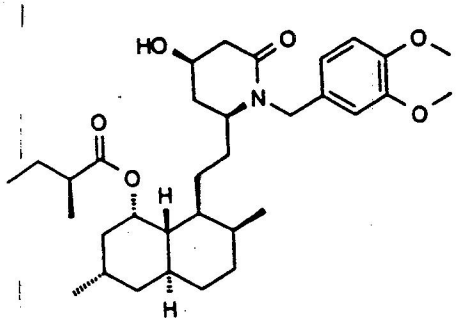


**Se obtienen ambos diastereoisómeros, y cada uno se puede aislar.

La síntesis de los compuestos de los Ejemplos 61 a 64*, comprende adicionalmente un tratamiento con diazoacetato de etilo y acetato de rodio, seguido para los compuestos de los Ejemplos 62* y 63*, por una reducción.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, pero utilizando como material de partida el derivado de tetrahidro-mevinolina correspondiente y 3,4-dimetoxi-bencilamina, se obtiene el siguiente compuesto:

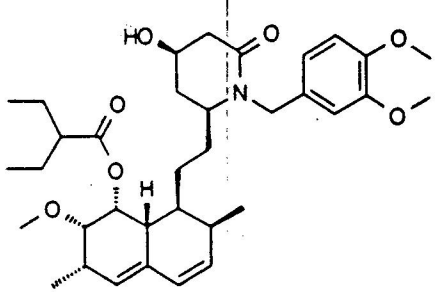
Ejemplo 65:



MS (ESI): 558 [MH+]

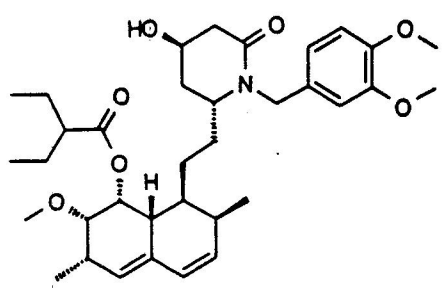
Los compuestos de los Ejemplos 66 y 67 se pueden obtener a partir de mevinolina como sigue: disociación con éster de mevinolina, y oxidación de la posición hidroxilo recién generada hasta el compuesto oxo. Luego se introduce el sustituyente de hidroxilo vecino mediante la formación del sililenolato, y tratamiento con ácido meta-cloroperbenzoico. La alquilación selectiva de la posición hidroxilo recién formada se logra mediante tratamiento con sal de Meerwein. El grupo éster se introduce por medio de su anhídrido. Luego se sigue el procedimiento como se describe para el Ejemplo 34.

Ejemplo 66



MS (ESI) 598 (M+H)

Ejemplo 67



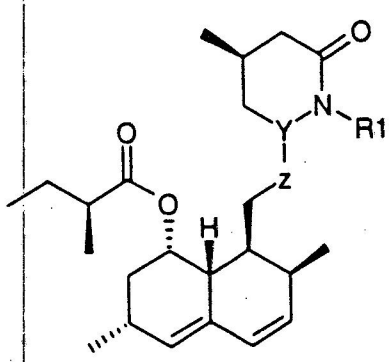
MS (ESI) 598 (M+H)

Ejemplo 68: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-{(R)-1-bencil-4-metil-6-oxo-piperidin-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico

La mevinolina se trata con anhídrido acético para dar la lactona α,β-insaturada. Esta se trata con complejo de bromuro cuproso-sulfuro de dimetilo, y litio metílico, para afectar la adición del conjugado. El compuesto de lactona metilado se trata con metanol y diazabicicloundecano, para dar el hidroxiéster metilado de anillo abierto. Su grupo hidroxilo se oxida entonces con complejo de trióxido de azufre-piridina hasta la cetona correspondiente. La cetona se amina reductivamente (como se describe para el Ejemplo 76b), para dar el compuesto del título. MS(EI): 491 (M).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 68, pero

utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_3:



X_3

en donde R_1 e Y-Z son como se definen en la siguiente Tabla 4:

Tabla 4

Ejemplo	**Y-Z**	**R_1**	**MS (EI)**
68	C-C	$-CH_2$-fenilo	Ver anteriormente
69	C=C	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	457 (M)
70	C≡C	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	457 (M)

Ejemplo 71: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2S,4S)-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico

a) A una solución agitada de 600 miligramos (1.1

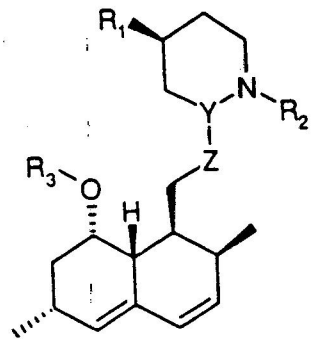
milimoles) de 8-{2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metilbutírico en 15 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se le agregan 2 mililitros de una solución RedAl® al 65 por ciento en tolueno. Después de 3 horas, la reacción se apaga mediante la adición de 1 mililitro de metanol. La fase orgánica se extrae dos veces con 15 mililitros de HCl 2N. Las fases acuosas se combinan, se llevan hasta un pH de 12 con NaOH 1N, y se extraen tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol, 9/1), para proporcionar el 1-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[2-(8-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-piperidin-4-ol puro como una espuma blanca.

MS (ESI) 456 (M+H).

b) El compuesto anterior se trata con anhídrido dietilacético en la presencia de cantidades catalíticas de 4-dietilaminopiridina en diclorometano a temperatura ambiente durante 16 horas, para dar un compuesto diacilado. El grupo acilo indeseado sobre la fracción de lactona se disocia mediante transesterificación con metanol a 55°C durante 5 horas, para dar el compuesto del título.

MS (ESI): 554 (M+H). Ver la siguiente fórmula en la Tabla 5.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_4:



X_4

en donde R_1-R_3 e Y-Z son como se definen en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

Ej.	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**Y-Z**	**MS (ESI)**
71	OH	3,4-dimetoxi-bencilo	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-$	C◄C	Ver anteriormente
72	OH	3,4-dimetoxi-bencilo	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-$	C···C	554 (M+H)
73	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-O-$	3,4-dimetoxi-bencilo	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-$	C◄C	674 (M+Na)
74	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-O-$	3,4-dimetoxi-bencilo	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-$	C···C	652 (M+H)

75	$(CH_3-CH_2)_2CH-CO-O-$	3,4-dimetoxi-bencilo	H	C≡C	554 (M+H)

El compuesto del Ejemplo 73 se obtiene a partir del compuesto del Ejemplo 71, empezando a partir del compuesto del Ejemplo 47. El compuesto del Ejemplo 74 se obtiene a partir del compuesto del Ejemplo 72, empezando a partir del diastereoisómero del Ejemplo 50**.

Ejemplo 76: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[(3R,5R)-3-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-5-hidroxi-6-metilcarbamoil-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (S)-2-metilbutírico

a) A una solución de 900 miligramos (1.65 milimoles) de 8-[5-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-6-metilcarbamoil-3-oxo-hecil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metilbutírico en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 700 miligramos (11.7 milimoles) de ácido acético, y 1.0 gramos (3.2 milimoles) de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se diluye con 30 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se cristaliza a partir de dietiléter, para

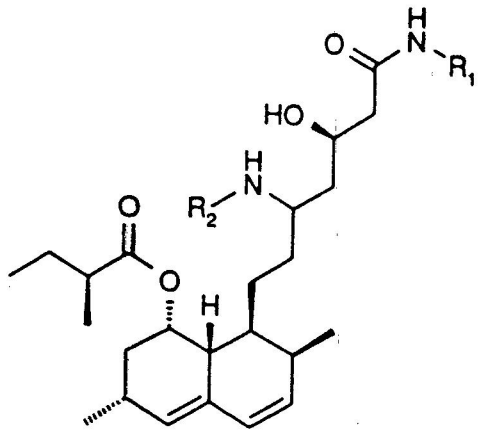
proporcionar el producto deseado, 8-(5-hidroxi-6-metilcarbamoil-3-oxo-hexil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iléster de ácido 2-metilbutírico como cristales blancos.

MS (FAB) 440 (M+Li).

b) A una solución de 300 miligramos (0.69 milimoles) del compuesto de la fórmula 76a) en 2 mililitros de dicloroetano, se le agregan 200 miligramos (1.2 milimoles) de veratrilamina, 244 miligramos (1.15 milimoles) de triacetoxiborohidruro de sodio, y 60 miligramos (1.0 milimoles) de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego se diluye con 20 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol/NH_4OH_{ac} 90/9/1), para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca.

MS (ESI) 585 (M+H).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 76, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_5:



X_5

en donde R_1 y R_2 son como se definen en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

Ej.	**R_1**	**R_2**	**MS (ESI)**
76	CH_3	-(3,4-dimetoxi)-bencilo	Ver anteriormente
77	CH_3	Bencilo	525 (M+H)
78	CH_3	Difenil-metilo	601 (M+H)
79	CH_3	$CH(CH_3)$-fenilo	539 (M+H)

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo una actividad inhibidora de las interacciones de LFA-1/ICAM-1 ó ICAM-3, o una inhibición de la inflamación, por ejemplo como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*, y por consiguiente, se indican para terapia.

A. *In vitro*:

i) Ensayo Libre de Células

El ensayo mide el enlace de la ICAM-1 humana soluble a LFA-1 humana inmovilizada. La LFA-1 se purifica de las células JY, una línea celular linfoblastoide B humana, mediante cromatografía por inmunoafinidad, como es descrito por Dustin y colaboradores (J. Immunol. **148**, 2654-2663, 1992). Se produce proteína de fusión Cκ de ratón ICAM-1 (ICAM-1), se produce utilizando el sistema de baculovirus descrito por Weitz-Schmidt y colaboradores (Anal. Biochem. **238**, 184-190, 1996).

La LFA-1 purificada se diluye a 1:20 en suero regulado con fosfato (PBS) conteniendo $MgCl_2$ 2 mM, pH de 7.4, y se recubre sobre placas de microtitulación (Nunc) a 37°C durante 3 horas. Las placas se bloquean con albúmina de suero bovino tratada por calor al 1 por ciento en suero regulado con fosfato durante 2 horas a 37°C, seguido por un paso de lavado utilizando suero regulado con fosfato, $MgCl_2$ 2 mM, suero fetal de becerro al 1 por ciento, pH de 7.4 (regulador de ensayo). Los compuestos disueltos a 10 mM en sulfóxido de dimetilo, se diluyen en el regulador de ensayo, y se agregan a las placas. Se agrega ICAM-1 recombinante biotinilada en regulador de ensayo (6 microgramos/mililitro), y se deja fijarse a 37°C durante 1 hora. Después de la incubación, las cavidades se lavan con regulador de ensayo. Se agrega peroxidasa de estreptavidina diluida a 1:5000 en regulador de ensayo, y se incuba durante 45 minutos a 37°C. Luego se lavan las placas con regulador de ensayo, y se agrega una solución de sustrato de

sal de diamonio de 2.2'-azino-bis(ácido 3-etilenbenzotiazolin-6-sulfónico) a cada cavidad. La reacción se detiene después de 20 minutos, y se determina la ICAM-1 enlazada midiendo la densidad óptica a 405 nanómetros en un lector de microplacas.

En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la adhesión de LFA-1 a ICAM-1 con una IC50 $\leq$ 30 μM, de preferencia de 0.05 a 30 μM.

ii) Reacción de Linfocitos Mixtos Humanos (MLR)

Se aíslan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de recubrimientos humanos afelpados. En cada experimento, se establecen las células mononucleares de sangre periférica de tres donadores diferentes (A, B, y C) en tres reacciones individuales de dos vías (A-B, A-C, B-C). Las células se co-cultivan durante 6 días, y la proliferación se determina impulsando las células con ^{3}H-timidina. Se calcula la concentración de los compuestos de la fórmula I que da como resultado una inhibición del 50 por ciento de la proliferación celular (IC_{50}). En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la reacción de linfocitos mixtos humanos con una IC_{50} en la escala de 0.2 a 4 μM.

B. *In vivo*

i) Peritonitis Inducida por Tioglicolato de Murino

Se inyecta tioglicolato intraperitonealmente a ratones,

e inmediatamente después se da el compuesto que se va a probar subcutáneamente. Los ratones se sacrifican después de 4 horas, se lava la cavidad peritoneal, y se determina el número total de neutrófilos en el fluido de lavado.

En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la migración de neutrófilos inducida por tioglicolato cuando se administran subcutáneamente en una dosis de 0.001 a 50 microgramos/kilogramo.

ii) Dermatitis Alérgica por Contacto (ACD)

Los grupos de ratones sensibilizados con oxazolona se estimulan con 10 microlitros de oxazolona al 0.2 o al 2.0 por ciento sobre la superficie interna de la parte derecha, para provocar dermatitis alérgica por contacto. La concentración baja de oxazolona se utiliza para probar los compuestos sobre la actividad sistémica, mientras que la concentración alta se aplica para la prueba tópica. Las orejas izquierdas no estimuladas sirven como controles normales, y la dermatitis se evalúa a partir de las diferencias individuales en el peso pinnal, que se toma como una medida del incremento en el hinchamiento inflamatorio 24 horas después del estímulo. La dermatitis se evalúa en los grupos de prueba, y para una comparación, en los grupos de control. Los grupos de prueba se tratan con los compuestos de prueba ya sea oralmente (dos veces, 2 horas e inmediatamente antes del estímulo), subcutáneamente (inmediatamente antes del estímulo), o bien

tópicamente (30 minutos después del estímulo en el sitio de la provocación de la dermatitis alérgica por contacto); los controles se tratan de una manera similar con los vehículos solamente. Para la administración oral y subcutánea, los compuestos se administran e una emulsión de aceite en agua; para administración tópica los compuestos se preparan en una mezcla de etanol, acetona, y dimetilacetamida. Los datos de los grupos de prueba y los grupos de control tratados con vehículo se analizan estadísticamente mediante ANOVA, seguido por Prueba T de Dunnet (distribución o datos normales), o mediante una prueba H y U, respectivamente. Cuando se administran oralmente, en una dosis de 0.1 a 10 miligramos/kilogramo, los compuestos de la fórmula I inhiben la fase de provocación de dermatitis alérgica por contacto.

iii) Trasplante: Aloinjerto de corazón de ratón heterotópico

La combinación de cepas utilizada: BALB/c => C3H (H-2d => H-2k) comprende mal acoplamiento de MHC y no MHC. Los animales hembras se anestesian utilizando isofluorano por inhalación. En seguida de la heparinización del ratón donador BALB/c a través de la vena cava inferior abdominal con exsanguinación simultánea mediante la aorta, se abre el pecho, y se enfría rápidamente el corazón. La aorta se liga y se divide distal a la primera ramificación, y el tronco

braquiocefálico se divide en la primera bifurcación. La arteria pulmonar izquierda se liga y se divide, y el lado derecho se divide pero se deja abierto. Todos los demás vasos se disectan para liberarse, se ligan, y se dividen, y el corazón del donador se remueve en suero helado.

El receptor C3H se prepara mediante disección y sujeción cruzada de la ahora abdominal infra-renal y la vena cava. El injerto se implanta con anastomosis de extremo a costado, utilizando una sutura de un solo filamento 11/0, entre el tronco braquiocefálico del donador y la aorta del receptor, y la arteria pulmonar derecha del donador con la vena cava del receptor. Se remueven los sujetadores, el injerto se ata retroabdominalmente, se lava el contenido abdominal con suero tibio, y se cierra el animal, y se deja que se recupere bajo una lámpara de calentamiento. La sobrevivencia del injerto se supervisa mediante palpación diaria del corazón del donador latiendo a través de la pared abdominal. Se considera que el rechazo es completo cuando se detiene el latido del corazón. Se obtienen mejoras de la función del injerto en animales tratados con un compuesto de la fórmula I administrado oralmente en una dosis diaria de 30 miligramos/kilogramo. Se obtiene una mejora significativa cuando el compuesto de la fórmula I se administra con un agente inmunosupresor, por ejemplo ciclosporina A, en una dosis diaria de 10 miligramos/kilogramo.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o desórdenes mediados por interacciones de LFA-1/ICAM-1 ó ICAM-3, por ejemplo isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, embolia, isquemia del intestino, insuficiencia renal, o choque por hemorragia, rechazo agudo o crónico de alo- ó xeno-injertos de órganos o tejidos, por ejemplo corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, médula ósea, o islotes pancreáticos, enfermedades de infección tales como choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, o choque traumático. Los compuestos de la fórmula I también son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I y uveitis, manifestaciones cutáneas de enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, alopecia aerata, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen planus, pemfigo, pemfigo buloso, epidermólisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitidas, eritema multiforme, eosinofilias cutáneas, lupus eritematoso, acné, granuloma

anular, pioderma gangrenosum, quemaduras de sol o necrólisis epidérmica tóxica), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades inflamatorias oftálmicas o condiciones inmuno-mediadas del ojo, tales como enfermedades auto-inmunes, por ejemplo queratoplastía y queratitis crónica, condiciones alérgicas, por ejemplo conjuntivitis vernal, condiciones inflamatorias y trasplantes córneos. Los compuestos de la fórmula son útiles como agentes inmunosupresores.

Para los usos anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo. Una dosificación diaria indicada en el mamífero mayor está en la escala de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 80 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada.

Para uso tópico, se obtienen resultados satisfactorios con la administración local de una concentración del 1 al 3 por ciento de sustancia activa varias veces al día, por ejemplo de 2 a 5 veces al día.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar sistémicamente o tópicamente, mediante cualquier vía

convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos, o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. La administración percutánea por medio de parches u otros sistemas de suministro, también puede ser una posible vía para la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores.

Se pueden fabricar composiciones farmacéuticas que comprendan un compuesto de la fórmula I en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, de una manera convencional, mediante mezcla con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 40 miligramos de sustancia activa.

La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica, es al ojo.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además:

1.1 Un método para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediadas por interacciones de LFA-1/ICAM-1, por ejemplo tales como se indican anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

1.2 Un método para prevenir o tratar enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo como se indican anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2. Un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos indicados en 1.1 y 1.2 anteriores.

3. Una composición farmacéutica para utilizarse en cualquiera de los métodos 1.1 y 1.2 anteriores, la cual comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

4. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en cualquiera de los métodos 1.1 y 1.2 anteriores.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o en conjunto con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos en regímenes de inmunomodulación, u otros agentes anti-inflamatorios, para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de alo- ó xeno-injerto, o desórdenes inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en combinación con ciclosporinas, rapamicinas, o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etcétera; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; FTY720; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 ó CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA4Ig, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con Ciclosporina A, FK-506, rapamicina, ó 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

Cuando los compuestos de la fórmula I se administran en conjunto con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora o anti-inflamatoria, por ejemplo para prevenir o tratar rechazo crónico como se especifica anteriormente en la presente, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio co-administrado, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o una ciclosporina, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etcétera. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto todavía adicional:

5. Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio, por ejemplo como se indica anteriormente.

6. Una combinación terapéutica, por ejemplo un estuche, para utilizarse en cualquier método como se define en 1.1 ó 1.2 anteriores, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con cuando menos una composición farmacéutica que comprenda un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-

inflamatorio. El estuche puede comprender instrucciones para su administración.

Se prefieren los compuestos de los Ejemplos 2, 28, y 34. En una prueba, se obtuvieron los siguientes resultados: una IC_{50} de 0.05, 0.79, y 0.19 μM, respectivamente, en la prueba Ai); una IC_{50} de 0.2 μM para el compuesto del Ejemplo 2 en la prueba de MLR Aii); una ED_{50} de 0.1 microgramos/kilogramo oralmente para el compuesto del Ejemplo 2 en la prueba Bi); en Bii), el compuesto del Ejemplo 2 tiene un efecto inhibidor del 41 por ciento cuando se administra oralmente en una dosis de 2 x 3 miligramos/kilogramo, y el compuesto del Ejemplo 34 inhibe el hinchamiento inflamatorio por el 41 por ciento en 2 x 1 miligramos/kilogramo oralmente.

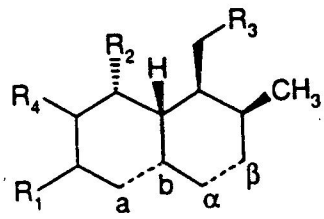
Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos que inhiben la actividad de reductasa de HMG CoA con una IC50 $\geq$ 1μM, por ejemplo $\geq$50μM, en el ensayo microsomal *in vitro*, como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 99/11258.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención que antecede, se considera como una novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

cada uno de a---b y α---β independientemente, es un enlace sencillo o un doble enlace;

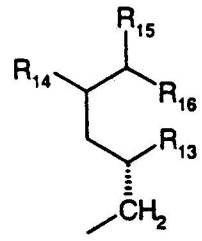
R_1 es ····H , ····C_{1-4}alquilo ó —OR_a

en donde R_a es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 es OH; -O-CO-R_5, en donde R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; u $-O-R_6$, en donde R_6 es el residuo de un α-aminoácido unido a O a través de su residuo de carbonilo, o $-CHR_7-COR_8$, en donde R_7 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_8 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos o NR_9R_{10}, en donde cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un grupo heteroarilo;

R_3 es una lactama sustituida, piperidilo, amino-alcohol lineal, o carbamato cíclico, o un residuo de la fórmula (i):



(i)

en donde:

R_{13} es OH; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; -O-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; u -O-CO-NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_{14} es OH; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de

carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $NR_{9a}R_{10a}$-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, en donde cada uno de R_{9a} y R_{10a} tiene independientemente uno de los significados dados para R_9 y R_{10};

R_{15} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R_{16} es $CONR_{17}R_{18}$, en donde uno de R_{17} y R_{18} es H, y el otro es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo; siendo cada uno de a–b y α---β un enlace sencillo cuando cada uno de R_{13} ó R_{14} es OH; y

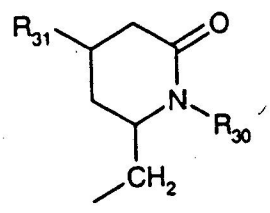
R_4 es H u OR_{19}, en donde R_{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y siempre aparezca "arilo" como está o en los significados de "arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono" en la definición anterior, es "fenilo", o "naftilo" opcionalmente sustituido por halógeno, OH, $NR_{11}R_{12}$, COOH, CF_3, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

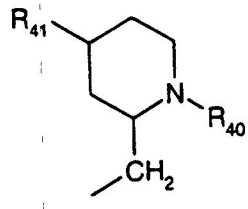
hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, ciano, o $CONR_{11}R_{12}$, siendo cada uno de R_{11} y R_{12} independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o naftilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{11} y R_{12}, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, forman heteroarilo; y siempre que aparezca "heteroarilo", es un residuo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

en forma libre o en forma de sal.

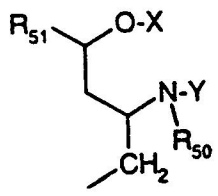
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es un radical de la fórmula (a), (b), (c_1), ó (c_2):



(a)

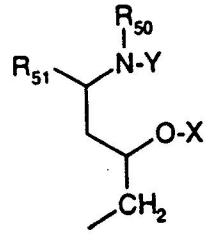


(b)



(c_1)

o



(c_2)

en donde:

R_{30} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; arilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; o heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{31} es OH; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; HOOC-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $NR_{9a}R_{10a}$-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, en donde cada uno de R_{9a} y R_{10a} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R_{9a} y R_{10a} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un grupo heteroarilo;

R_{40} tiene uno de los significados dados para R_{30};

R_{41} tiene uno de los significados dados para R_{31}, o es -O-CO-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

cualquiera de X e Y es H, ó X e Y forman juntos  ,

cada uno de R_{50}, es independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; arilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; arilcarbonilo; heteroarilcarbonilo; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y

cada uno de R_{51} es independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono está opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $R_{23}R_{24}N$-CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R_{23} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, polihidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_{24} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

siendo cuando menos uno de R_{50} y R_{51} diferente de H.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_3 es un radical de la fórmula (a);

siendo R_{30} bencilo o naftil-metilo, en donde el anillo de fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o morfolino, piridilo, indolilo, o quinolilo; y

siendo R_{31} OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó HOOC-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_3 es un radical de la fórmula (c_1) ó (c_2), en donde X e Y forman juntos -CO-;

siendo R_{50} bencilo o naftil-metilo, en donde el anillo de fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

siendo R_{51} hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o $R_{23}R_{24}N$-CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R_{23} y R_{24} son como se definen en la reivindicación 2.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es (S)-(3R,8aR)-8-{(S)-2-[(1R,5R)-3-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-metilcarbamoilmetil-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il]-etil}-7-metil-3-metil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iléster de ácido (S)-2-metilbutírico, o (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-(5-hidroximetil-6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iléster de ácido (S)-2-metilbutírico.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para utilizarse en combinación con cuando menos una composición farmacéutica que comprende un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio.

RESUMEN DE LA INVENCION

Derivados de mevinolina, en donde el anillo de lactona se modifica para tener propiedades farmacéuticas interesantes.

* * * * *

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) *No. SOLICITUD:*

(22) *FECHA DE PRESENTACIÓN:*

(30) *PRIORIDAD:* SÍ
(31) *No. DE SOLICITUD:* 9903546.1
9927880.6

(32) *FECHA DE PRESENTACIÓN:* Febrero 16, 1999
Noviembre 25, 1999

(33) *PAÍS:* GRAN BRETAÑA

(51) *INT. CL.:* A 61

(71) *SOLICITANTE:* NOVARTIS AG. domiciliada en Basilea, Suiza

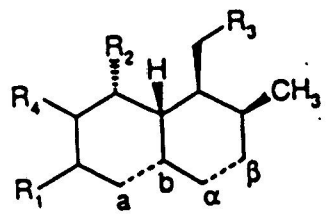
(72) *INVENTORES:* ROLF BAENTELI (Basilea, Suiza); WILFRIED BAUER (Lampenberg, Suiza); SYLVAIN COTTENS (Witterswil, Suiza); CLAUS EHRHARDT (Lörrach, Alemania); URICH HOMMEL (Müllheim, Alemania); JÖRG KALLEN (Basilea, Suiza); JOSEF GOTTFRIED (Percholdsdorf, Austria) FRANCOIS NUNINGER (Wittenheim, Francia); GABRIELE WEITZ- SCHMIDT (Bad-Krozingen, Alemania).

(74) *APODERADO:* JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) *TÍTULO:* **DERIVADOS DE MEVINOLINA Y PREPARACIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.**

(57) *RESUMEN:*

La presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I :



I

En donde el anillo lactona se modifica para que tenga ciertas propiedad farmacéuticas; adicionalmente se refiere a composiciones farmacéuticas que los comprenden en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable junto con un diluyente o vehículo para el mismo.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02228363 02222203 Folios: 1
Fecha (AMD): 2020-02-09 16:14:54
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

66

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☐ **Modelo de Utilidad** ☐

☐	Nombre e identificación del solicitante – 1	☐
☐	Nombre e identificación del inventor – 1	☐
☐	Título o nombre de la invención – 1	☐
☐	Descripción – 3	☐
☐	Reivindicaciones – 55	☐
☐	Resumen – 1	☐
☐	Comprobante de pago – 2	☐

COMPLETA **INCOMPLETA**

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA **INCOMPLETA**

FIRMA RESPONSABLE

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

68
67

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-8363.

Fecha: 10 de febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos.
Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

69
66

2000-02-10
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-8363

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,10 de febrero del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

69

Folio 70

2000-02-23
430

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE Nº 0- 8363
CONCEPTO TÉCNICO Nº 321 **IPC:** A61K 31/16; 31/015

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI X NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI X NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI X NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI X NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI X NO ☐	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO X	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO X	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI X NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI X NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

**DEBE ADJUNTAR LOS ARTE FINALES DE LA ESTRUCTURA QUIMICA.*
**DEBE ADJUNTAR NUEVO EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN CON EL OBJETO REAL DE LA INVENCIÓN, O SEA CON LA PRIMERA REIVINDICACIÓN, IGUALMENTE LA TARGETA DEL ARCHIVO TEMÁTICO*

Santa Fe de Bogotá, D.C., 23 de febrero de 2000

202012

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

EXPEDIENTE 0-8363

2000-03-02
430

AUTO 0353

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora Jimena Escobar Uribe, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 29 FEB 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA