

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECEIVED
FACILITACION DE DOCUMENTOS
FECHA DE RECIBO 04/05/2000
Y PARA EL SEÑOR SUPERINTENDENTE
DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-SANOFI-SYNTHELABO.-Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA SU PREPARACION Y SU
APLICACIÓN EN TERAPEUTICA".-Clase A.61.-Expediente número 00-
015.525.-

1. Me refiero a mi solicitud de 3 de Marzo de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 4 de Mayo del mismo año.
2. Atentamente ruego a usted concederme un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto antes mencionado, cuyo término vence el próximo **16 de Junio de 2000.**
3. Anexo acompaño recibo número 34,938 que acredita el pago de los derechos que dicho plazo causa.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231



107

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800000000

EXPOSICION - COPIA
 TELEFONO : 334 12 21
 FAX : 281 31 25
 CARRERA 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

RECIBO OFICIAL DE CASH : 34,830
 FECHA : JUNIO 4 DE 2000

***** DONACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	Nº. PAGO
LEONARDO Y CIA S. A	DONACION	BANCO POPULAR	00000	999 000001	0000000000

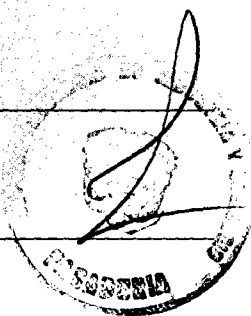
***** C O N D E C I T O *****

CANT.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-00	PRORROGA DE TERMINOS	50,000.00
		TOTAL :	50,000.00

CON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.

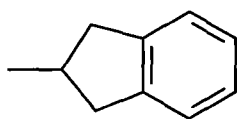


Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

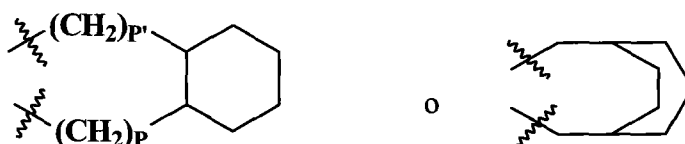
R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo o $-CH_2-CO_2C_{1-3}$ alquilo o $-CH_2COOH$,

W representa un grupo NR_4R_5 para el cual

R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, $-(CH_2)_m$ -piridilo o un grupo



ó R_4 y R_5 juntos forman una cadena alqueno de 3 a 7 átomos de carbono o representan un grupo



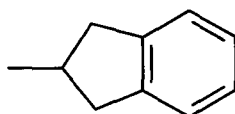
n representa 0, 1 o 2, m representa 1 o 2 y, p y p' representan 1, 2 o 3.

Se prefieren los compuestos para los cuales R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno.

Entre estos últimos, se prefieren los compuestos para los cuales:

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ cicloalquilo o $-CH_2-CO_2C_{1-3}$ alquilo, más particularmente un átomo de hidrógeno, un metilo o un etilo, y/o

R_4 y R_5 representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, C_{1-2} alcoxi- C_{1-2} alquilo, $-(CH_2)_m$ -piridilo o un grupo



La radioactividad asociada al 5'-GMP formado en la reacción enzimática (radioactividad específica) se obtiene substrayendo el valor promedio de los blancos del valor promedio de los controles. El valor del CI_{50} (concentración de inhibidor que produce una inhibición de 50% de la radioactividad específica) se determina con la ayuda de un grafo sobre el cual se traslada la radioactividad específica medida en diferentes concentraciones de inhibidor en función del logaritmo de las concentraciones de inhibidor probadas. Los productos a probar se disuelven en dimetilsulfoxido (soluciones madres de 10 mM). Esas soluciones se diluyen extemporáneamente en DMSO luego en el tampón de prueba. La concentración final del DMSO en la prueba es de 1%. Experiencias de medición de actividad con o sin DMSO han mostrado que no provoca inhibición significativa de la actividad en esta concentración. Los inhibidores de PDE 5 zaprinast y sildenafil (valores de CI_{50} encontrados = 180 y 0,5 nM, respectivamente) se utilizan como inhibidores de referencia.

Los compuestos de la invención permiten obtener un valor de CI_{50} habitualmente inferiores a 50 nM.

Los compuestos de las pruebas biológicas muestran que los compuestos de la invención son inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

De esta forma, esos compuestos pueden emplearse en el tratamiento de las patologías en las cuales la inhibición de la fosfodiesterasa 5 aporta un beneficio terapéutico. Dichas patologías son por ejemplo, la hipertrofia benigna de próstata, la incontinencia, la vesícula obstruida, la

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) antes mencionado su sal o hidrato eventual, puede ser administrado en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades antes mencionados. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intranasal, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y las formas de administración rectal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos conformes a la invención en cremas, pomadas o lociones.

Con el objeto de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,1 μg y 50 mg por kg de peso del cuerpo y por día. Si bien esas dosis son ejemplos de situación promedio, pueden haber casos particulares en los que dosis más elevadas o más bajas sean apropiadas, y dichas dosificaciones también pertenecen a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está