



2000-31982

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

2000-31982

54. TÍTULO "Derivados de 1,5-Benzodiazepina" Nuevo
Título: Un derivado de 1,5 benzodiazepina enriquecido
enantioselectivamente, composición farmacéutica que lo
contiene, proceso para su preparación y proceso mejorado para la preparación
de las intermediarias para la síntesis de dichos derivados

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/55

71. SOLICITANTE Glaxo Group Limited

DOMICILIO Greenford, Middlesex, Gran Bretaña

74. APODERADO José Antonio Hacedo
T.P. # 10.784.
Codigo # 231.

22. BOGOTÁ, D. C., 04. Mayo 2000

200038.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OF

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 2000-31982

54. TITULO "DERIVADOS DE 1,5-BENZODIAZEPINA". Nuevo Titulo: Un derivado de 1,5 benzodiazepina enriquecido enantioquímicamente, composición farmacéutica que lo contiene, proceso para su preparación y proceso mejorado para la preparación de los intermediarios para la síntesis de dichos derivados.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/55

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO GREENFORD, MIDDLESEX, GRAN BRETAÑA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. #10.784
CODIGO #231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 04 MAYO 2000

2000-31982



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00331982 00000000 Folios: 67
Fecha (AMD): 2000-05-04 16:19:34
Trasite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **GLAXO GROUP LIMITED**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **GRAN BRETAÑA**

Departamento o Estado **GREENFORD**

Dirección **Glaxo Wellcome House, Berkeley avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Reino Unido.**

Ciudad **MIDDLESEX** Teléfono **009441714934060**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **BOGOTA** Teléfono **3264270**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **David Colclough, Ann Hodgson y Jerzy Ryszard Szewczyk**

Identificación **Los dos primeros residentes en:**

Dirección **c/o Glaxo Wellcome plc, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, Reino Unido y Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709, E.U.A.**

Ciudad **Kent y Research Triangle Park.** Teléfono **009441714934060**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **DERIVADOS DE 1,5-BENZODIAZEPINA**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

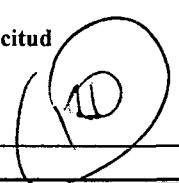
(33) País GB (32) Fecha 06-05-99 ✓ (31)No. Solicitud 9910366.5 ✓
GB 05-04-00 ✓ 0008179.4 ✓

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

06 NOV. 2000

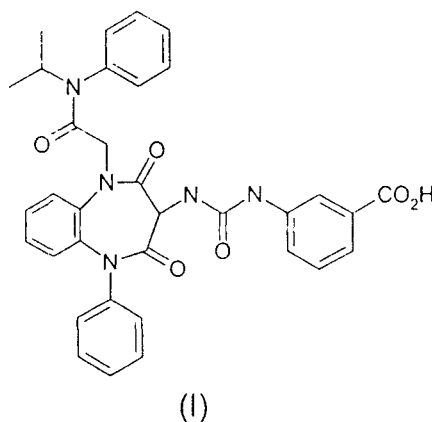
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K 31/55



RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe un proceso para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido, de Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que lo contienen y el uso de las mismas, para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por el CCK-A, tales como la obesidad.



Certificado

Los podere

Recibo de

Recibo de

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia dela 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

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

☐

Otros Documentos

☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

☒

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

FIRMA

NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00331982 00000003

Folios: 67

Fecha (AMD): 2000-05-04 16:19:34

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,198
FECHA : ABRIL 26 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ELOROSA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00024-9	1000659	8,700.00
ELOROSA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00024-9	1000660	5,986,000.00

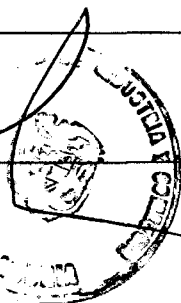
***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	60005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE D-34 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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuyas prioridades ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957 . En Consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

471 (1979), Saito et al., *Nature*, 289, 599,
(1981), G.P. Smith, *Eating and Its Disorders*,
A.J. Stunkard and E. Stellar, Eds, Raven Press,
New York, 67 (1984), como un regulador de la
5 contracción de la vesícula biliar y de la
secreción de enzimas pancreáticas, un inhibidor
del vaciamiento gástrico, y como un
neurotransmisor, ver A.J. Prange, *supra*, J.A.
Williams, *Biomed Res.*, 3, 107 (1982), J.E.
10 Morley, *Life Sci.* 30, 479, (1982). La gastrina
es un péptido involucrado en la secreción de
ácido gástrico y de pepsina en el estómago, ver
L. Sandvick, et al., *American J. Physiology*,
260, G295 (1991), C.W. Lin, et al., *American J.*
15 *Physiology*, 262, G1113, (1992). La CCK y la
gastrina comparten homología estructural en su
tetrapéptido C-terminal: Trp-Met-Asp-Phe.

Se han identificado dos subtipos de
receptores de la CCK, designados como CCK-A y
20 CCK-B, y ambos se han encontrado en los sistemas
nerviosos central y periférico. Recientemente se
ha reportado que los receptores CCK-B son
similares al receptor de la gastrina, ver
Pisegna, J.R., de Weerth, A, Huppi, K, Wank,
25 S.A., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189, 296-

DERIVADOS DE 1,5-BENZODIAZEPINA

CAMPO DE LA INVENCION

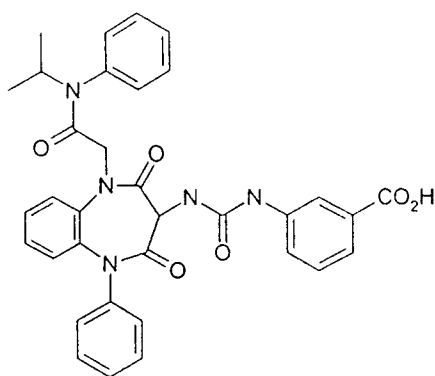
5 Esta invención se refiere a novedosos
derivados de 1,5-benzodiazepina, a procesos para
su preparación, a composiciones farmacéuticas
que los contienen y a su uso en medicina. Más
particularmente, se refiere a compuestos que
10 exhiben una actividad agonista para los
receptores CCK-A.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La colecistocinina (CCK, por sus siglas
en inglés) es un péptido encontrado en el tracto
gastrointestinal y en el sistema nervioso
central, ver A.J. Prange et al., *Ann. Reports*
Med. Chem. 17, 31, 33 (1982), J.A. Williams,
20 *Biomed Res.* 3, 107 (1982) y V. Mutt,
Gastrointestinal Hormones, G.B.J. Green, Ed.,
Raven Press, N.Y., 169. La CCK ha sido implicada
inter alia como una hormona de saciedad
fisiológica involucrada en la regulación del
25 apetito, ver Della-Ferra et al, *Science*, 206,

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe un proceso para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido, de Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que lo contienen y el uso de las mismas, para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por el CCK-A, tales como la obesidad.



(I)

303 (1992). Los receptores CCK-A están localizados predominantemente en los tejidos periféricos que incluyen el páncreas, la vesícula biliar, el íleon, el esfínter pilórico y las fibras del nervio aferente vagal; los receptores CCK-A se encuentran en un menor grado en el cerebro, ver T.H. Moran, et al., *Brain Res.*, 362, 175-179 (1986), D.R. Hill, et al., *Brain Res*, 4545, 101, (1988), D.R. Hill, et al., *Neurosci Lett.*, 89, 133, (1988), R.W. Barret, et al., *Mol. Pharmacol.*, 36, 285, (1989), D.R. Hill, et al., *J. Neurosci*, 10, 1070 (1990), V. Daugue et al., *Pharmacol Biochem Behav.*, 33, 637, (1989), mientras que los receptores CCK-B se encuentran predominantemente en el cerebro, ver V.J. Lotti y R.S.L Chang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83, 4923 (1986), J.N. Crawley, *Trends Pharm. Sci.*, 88, 232, (1991).

La actividad agonista de la CCK ha sido asociada a la inhibición de la ingestión de alimentos en animales, y de esta manera, a su pérdida de peso, ver Della-Fera, et al. *supra*, K.E. Asin, et al, *Intl. Conference on Obesity*, resumen pp.40 (1990). Se ha sugerido que la CCK actúa en la periferia a través de las fibras

vagales y no directamente en el cerebro, para producir saciedad, ver Smith, G.P. y Cushin, B.J., *Neuroscience Abstr.*, 4, 180 (1978), Smith, G.P., Jerome, C., Cushin, B.J., Eterno, R., y
5 Simansky, K.J., *Science*, 212, 687-689 (1981).

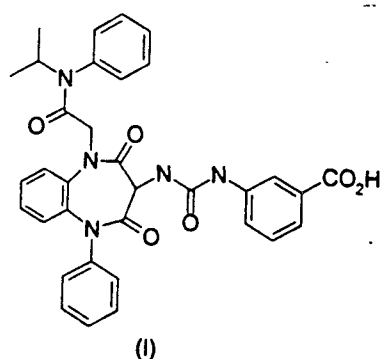
La patente norteamericana No. 5,646,140 (Sugg, et al.) describe ciertos compuestos de 3-amino 1,5-benzodiazepina que exhiben una actividad agonista por el receptor CCK-A,
10 permitiéndoles por ello modular las hormonas gastrina y colecistocinina (CCK) en mamíferos. Ver en particular, el compuesto del Ejemplo 7. Ciertos de estos compuestos exhiben también actividad antagonista en los receptores CCK-B.

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De manera breve, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto
20 enantioméricamente enriquecido, de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25



5

El compuesto de Fórmula (I) es el ácido
3-{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoylmetil)-2,4-
10 dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b][1,4]diazepin-3-il]ureido}benzoico. Este
compuesto tiene un carbono quiral en el anillo
de benzodiazepina. Los solicitantes han
encontrado que se prefiere el enantiómero que
15 hace girar la luz en la dirección positiva, bajo
las condiciones descritas posteriormente. Este
enantiómero, al que se hace referencia
posteriormente en la presente, como el
enantiómero (+), tiene la configuración (S), de
20 acuerdo con la convención Cahn Ingold Prelog.
Los solicitantes han encontrado que este isómero
tiene propiedades mejoradas respecto a la mezcla
racémica y por lo tanto es más conveniente que
la mezcla racémica para el tratamiento de la
25 obesidad y de otras enfermedades o condiciones

mediadas por el CCK-A. Como se usa en la presente, "enantioméricamente enriquecido" significa que hay más del enantiómero (+) que del enantiómero (-), lo cual es opuesto al caso de la mezcla racémica, que tiene iguales cantidades de cada isómero. Como se usa en la presente, "el compuesto de esta invención" o "el compuesto enantioméricamente enriquecido de esta invención", y expresiones que contengan estas frases o frases similares, incluyen las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. El "enantiómero (+)" se refiere a la rotación óptica del enantiómero y no de las sales y solvatos del mismo. Las sales y solvatos preferidos serán sales y solvatos del enantiómero (+) del compuesto de Fórmula (I) sin importar la rotación óptica de la sal o solvato.

Preferentemente, el enantiómero (+) es al menos el 90% de la cantidad total del compuesto enantioméricamente enriquecido. Más preferentemente, el enantiómero (+) es al menos el 96% de la cantidad total del compuesto. De la manera más preferente, el enantiómero (+) es al menos el 99% de la cantidad total del compuesto.

El enantiómero (+) de la presente

invención exhibe una actividad agonista del CCK-A y puede considerarse como un agonista total de la colecistocinina, porque se enlaza a los receptores CCK-A y estimula totalmente la
5 contracción de la vesícula biliar y reduce la alimentación en modelos animales. Por ejemplo, el enantiómero (+) de esta invención deberá ser útil para el tratamiento de la obesidad, así como de patologías relacionadas, tales como la
10 hipertensión, estasis de la vesícula biliar, y diabetes, indirectamente a través de la pérdida de peso, y directamente a través del vaciamiento gástrico retardado, mediado por el CCK-A. Además el enantiómero (+) descrito en la presente
15 proporciona nuevos enfoques para inducir la saciedad, para proporcionar regulación del apetito y para modificar el consumo de alimentos en mamíferos, especialmente humanos, para regular el apetito, tratar la obesidad y
20 mantener la pérdida de peso.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona en la presente un método para el tratamiento, en un mamífero, incluyendo al hombre, de una
25 enfermedad o condición mediada por el CCK-A, el

cual comprende administrar a un paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva del enantiómero (+) de esta invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto enantioméricamente enriquecido, de esta invención, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por el CCK-A.

Los experimentados en la técnica apreciarán que cuando en la presente se hace referencia a tratamiento, este se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Además, se apreciará que la cantidad del enantiómero preferido de la invención, requerida para el uso en el tratamiento, variará con la naturaleza de la condición que se trate y con la edad y la condición del paciente, y finalmente estará a discreción del médico o veterinario que atienda el caso. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0.02 a

5000 mg por día, por ejemplo, de 1 a 1500 mg por día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más dosis secundarias por día.

Aunque es posible que el compuesto enantioméricamente enriquecido de la presente invención sea administrado terapéuticamente como el producto químico en bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto enantioméricamente enriquecido, de esta invención, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El(los) portador(es) y/o excipiente(s) para el mismo debe(n) de ser "aceptable(s)" en el sentido de que sea(n) compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y de que no sea(n) dañino(s) al que reciba la misma.

Las formulaciones de la presente

invención incluyen aquellos formulados especialmente para la administración oral, bucal, parenteral, implante, tópica o rectal, sin embargo se prefiere la administración oral.

5 Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas en una manera convencional. Las tabletas y las cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales

10 tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de

15 maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolato de sodio) o agentes

20 humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden ser recubiertas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, que incluyen los recubrimientos entéricos.

25 Alternativamente, el enantiómero

preferido, de la presente invención, puede incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o
5 elíxires. Además, las formulaciones que contienen este enantiómero preferido se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Esas preparaciones líquidas
10 pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspendentes, tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de
15 aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes tales como la lecitina, el monooleato de sorbitano o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como el aceite de almendras,
20 aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservadores tales como los p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o el ácido ascórbico. Esas preparaciones se pueden formular también como
25 supositorios, por ejemplo, que contengan bases

convencionales para supositorios, tales como la manteca de cacao u otros glicéridos.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención se pueden formular para la
5 administración parenteral por inyección o por infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener
10 agentes para formulaciones, tales como agentes suspendentes, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril
15 libre de pirógenos) antes de su uso.

La composición de conformidad con la invención se puede formular también como una preparación para depósito. Esas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante
20 implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por consiguiente, el enantiómero preferido de la invención se puede formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos, adecuados
25 (por ejemplo, como una emulsión en un aceite

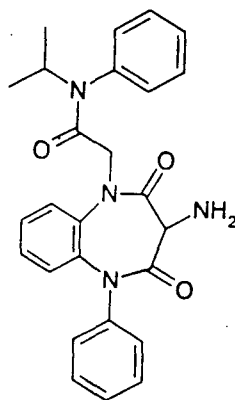
aceptable), resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles, como por ejemplo una sal escasamente soluble.

las composiciones de conformidad con la
5 invención pueden contener entre 0.1 y 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 a 95% para tabletas y cápsulas, y de 3 a 50% para preparaciones líquidas.

El enantiómero (+) de esta invención
10 puede producirse fabricando primero la mezcla racémica, tal como se describe en el Ejemplo 7 de la patente norteamericana No. 5,646,140 y luego separando los enantiómeros por cromatografía quiral.

15 Alternativamente el enantiómero (+) se puede preparar mediante la reacción del enantiómero apropiado, especialmente el enantiómero (S) de la amina de la fórmula (II);

20

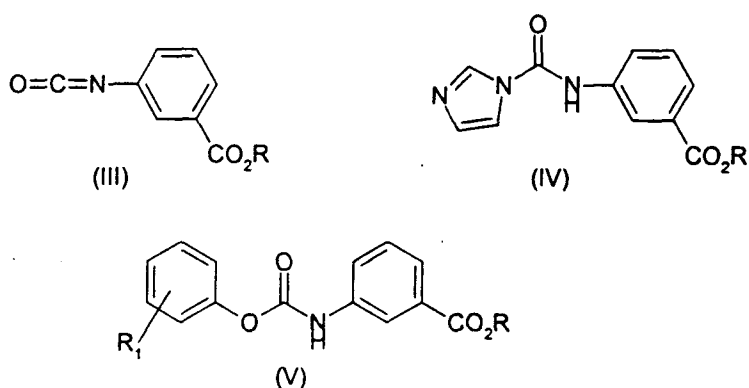


(II)

25

con un isocianato de fórmula (III; en donde R es un grupo protector carboxilo, por ejemplo, t-butilo), una imidazolida de fórmula (IV; en donde R es un grupo protector carboxilo, por ejemplo, t-butilo) o un carbonato de fenilo opcionalmente sustituido, de fórmula (V; en donde R es un grupo protector carboxilo, por ejemplo, t-butilo y R₁ es hidrógeno o un sustituyente fenilo convencional, por ejemplo, NO₂) seguida de la eliminación del grupo protector carboxilo, R.

15



20

La reacción convenientemente toma lugar en la presencia de un solvente adecuado tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano) o un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano) o nitrilo (por ejemplo

25

acetonitrilo) a una temperatura que se encuentre en el intervalo de 0 a 80 °C.

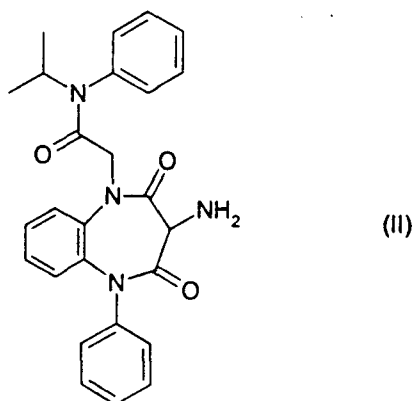
Convenientemente el enantiómero requerido de la amina (II) se puede usar en la forma de una sal del mismo, por ejemplo, una sal del ácido R-camforsulfónico y en esta modalidad la reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, por ejemplo, de una amina terciaria tal como la trietilamina.

La hidrólisis del grupo protector carboxilo se puede llevar a cabo usando procedimientos convencionales. (Protecting groups in Organic Synthesis T. Greene, Ed., Wiley Interscience, New York, p168, 1981). Así, por ejemplo, cuando R es un grupo t-butilo, este se puede remover mediante hidrólisis con un ácido apropiado tal como el ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, usando procedimientos establecidos. Por ejemplo, mediante reacción con ácido clorhídrico en un solvente tal como el 1,4-dioxano, o mediante reacción con ácido fórmico en un solvente tal como acetona o acetona acuosa y con calentamiento.

El enantiómero (S) requerido, de la

amina, de Fórmula (II);

5



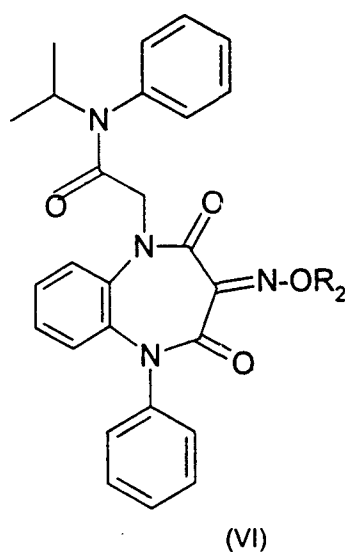
10 puede prepararse mediante la separación de la
amina racémica correspondiente, a través de
cromatografía por HPLC quiral, o a través de la
separación asimétrica inducida por
cristalización, a través de la sal del ácido R-
15 camforsulfónico.

La amina racémica (II) se puede
preparar mediante el método descrito en el
Compuesto Intermedio 11 de la patente
norteamericana No. 5,646,140.

20 Alternativamente, la amina racémica
(II) se puede preparar mediante la reducción e
hidrogenólisis concomitantes de la oxima (VI) en
donde R_2 es un grupo bencilo opcionalmente
substituido.

25

5



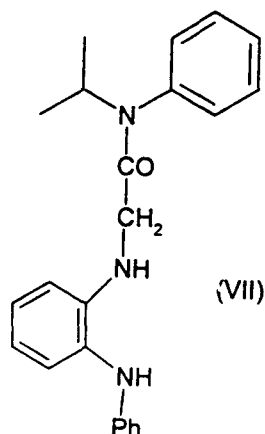
10 La reacción se lleva a cabo
convenientemente usando un catalizador de
paladio adecuado, por ejemplo paladio sobre
carbón, por ejemplo Pd al 5% sobre carbón, en la
presencia de hidrógeno o de formiato de amonio
15 acuoso, y en un solvente tal como un alcohol
acuoso, por ejemplo etanol, isopropanol o
compuestos volátiles metilados, industriales, o
tetrahidrofurano. Convenientemente la reacción
se lleva a cabo con calentamiento, por ejemplo
20 de 40 a 80° tal como 60 °C.

Ejemplos de grupos R₂ adecuados, para
el uso en la reacción, incluyen el bencilo, o
bencilo substituido, tales como el p-
metoxibencilo, o benzhidrilo.

25 La oxima (VI) se puede preparar

mediante la reacción del derivado de orto-fenilendiamina (VII)

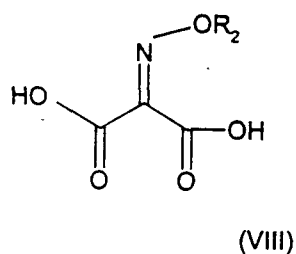
5



10

con un derivado activado del diácido (VIII) en donde R₂ es un grupo bencilo opcionalmente substituido.

15



Convenientemente el derivado activado del diácido (VIII) es el haluro de diacilo correspondiente, por ejemplo el cloruro, y este se prepara in situ mediante la reacción del diácido (VIII) con un haluro de oxalilo, por ejemplo cloruro de oxalilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente aprótico,

tal como un éster, por ejemplo acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dimetoxiéter o mezclas de los mismos, y en la presencia de dimetilformamida.

5 El diácido (VIII) se prepara convenientemente mediante la reacción de un cetomalonato de dialquilo, por ejemplo un cetomalonato de dietilo, con la hidroxilamina correspondiente R_2ONH_2 en un solvente tal como un
10 alcohol, por ejemplo etanol o compuestos volátiles metilados, industriales, y en la presencia de una base, por ejemplo piridina, seguida de la hidrólisis del malonato de dialquil-oximino, correspondiente, usando
15 hidróxido de sodio acuoso.

En un aspecto adicional la invención proporciona un proceso para preparar el enantiómero (S) del compuesto de fórmula (I) substancialmente libre del enantiómero (R) del
20 mismo, de la amina racémica (II) como se describió anteriormente, en donde la amina racémica (II) ha sido preparada a partir de la oxima (VI) tal como se describió anteriormente y más particularmente, en donde la oxima (VI) ha
25 sido preparada a partir de los compuestos (VII)

y (VIII).

Los isocianatos de Fórmula (III) se pueden comprar o preparar mediante la reacción de la amina correspondiente (VI) con fosgeno o trifosgeno en un solvente adecuado, tal como cloruro de metileno. Las imidazolidas de Fórmula (IV) se pueden preparar mediante el tratamiento de la amina correspondiente (VI) con carbonildiimidazol en un solvente adecuado (diclorometano, éter, tetrahidrofurano) a una temperatura que varíe de 0 a 80 °C (convenientemente a temperatura ambiente). Los carbamatos de fenilo opcionalmente substituidos de Fórmula (V) se pueden preparar mediante la reacción de la amina correspondiente (VI) con el cloroformiato de fenilo opcionalmente substituido, en la presencia de una base (piridina, trietilamina) en un solvente adecuado (diclorometano) y a una temperatura de 0 a 50 °C. Las aminas de la fórmula (VI) son compuestos ya conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos análogos a aquéllos usados para preparar los compuestos conocidos.

los siguientes ejemplos, que no son limitantes, ilustran la invención.

En los ejemplos las abreviaturas tienen los siguientes significados, EtOAc = acetato de etilo; MeOH = metanol, DMF = N,N-dimetilformamida; IPA = alcohol isopropílico; 5 IMS = compuestos volátiles metilados industriales.

Compuesto Intermedio 1

Sal del ácido (+)-2-(3-Amino-2,4-dioxo-5-fenil-
10 2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b][1,4]diazepin-1-il)-N-
isopropil-N-fenilacetamida camforsulfónico

Se agitaron (+/-)-2-(3-Amino-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenilacetamida (10 g) y 15 ácido R-camforsulfónico (4.98 g), en tetrahidrofurano (35 ml) y tolueno (65 ml) para dar una solución. La solución se calentó a 70 °C con la formación de una suspensión. Se adicionó 20 agua (0.4 ml) seguida de una solución de 2-piridincarboxaldehído (0.24 g) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas y luego se enfrió hasta 25 °C por 5 horas. y se agitó a 25 °C durante 16 horas. la 25 suspensión se enfrió súbitamente hasta una

temperatura de 0 a 5 °C por un tiempo de 1.5 horas. El sólido se recolectó por filtración lavando con tolueno/tetrahidrofurano (2:1) (10 ml). El secado in vacuo a 50 °C produjo el
5 compuesto del título como un sólido blanco (12.6 g). Análisis cromatográfico: Eluyente: 30 % de alcohol isopropílico, 70 % de heptano + 0.05 % de dietilamina; Columna: 25 cm x 4.6 mm de diámetro interno., Chiralpak AD; Flujo: 1
10 ml/minuto; Temperatura: 40 grados centígrados; Detección: UV 230 nm; Volumen de Inyección: 10 µL; Solución muestra: 0.1 mg/ml; muestra en 30 % de alcohol isopropílico, 70% de heptano. Las soluciones muestra fueron inyectadas
15 inmediatamente después de la preparación. Tiempos de retención: enantiómero (+), 8.2 minutos. El enantiómero (-) no deseado (12.7 minutos) estuvo por debajo de los límites de detección.

20

Compuesto Intermedio 2

Ester t-butílico del ácido 3-Nitrobenzoico

Se adicionó t-butoxido de potasio (3.82
25 g) a una solución de cloruro de 3-nitrobenzoilo

(5.00 g) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) y se agitó bajo nitrógeno por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se dividió entre diclorometano y agua. Después de separar las fases, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y luego se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice grado de evaporación instantánea, usando un gradiente de 0 a 5% de acetato de etilo en n-hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron in vacuo, y luego se secaron bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite (3.82 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.63 (s, 9H); 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 8.29-8.41 (m, 2H); 8.78-8.80 (m, 1H). MS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224$.

20 Compuesto Intermedio 3

Ester t-butílico del ácido 3-Amino-benzoico

Una solución de éster t-butílico del ácido 3-nitro-benzoico (3.77 g), en etanol absoluto (50 ml) se combinó con paladio sobre

carbón (10 % en peso, 0.30 g) y se agitó bajo hidrógeno atmosférico durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomáceas y
5 luego se concentró *in vacuo* hasta un aceite que cristalizó cuando se secó bajo alto vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido color canela (3.28 g). RMN ^1H (30 MHz, CDCl_3) δ = 1.58 (s, 9H); 6.79-6.87 (m, 1H), 7.19
10 (t, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.24-7.34 (m, 1H); 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H). MS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194$.

Compuesto Intermedio 4

Ester t-butílico del ácido 3-Isocianobenzoico

15

Se adicionó trifosgeno (13.428 g) a una solución del éster t-butílico del ácido 3-aminobenzoico (26.50 g) y trietilamina (38.23 ml) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) a una
20 temperatura de 0 a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0 a 5 °C durante 2 horas, luego se concentró *in vacuo* hasta un sólido blanco. El producto crudo se incorporó como una pasta líquida en hexano (500 ml), se
25 filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo* para

producir el compuesto del título como un aceite (21.54 g, 71.6 %). El isocianato crudo se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.59 (s, 9H); 7.23 (señal amplia, J=7.8 Hz, 1H); 7.36 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.69 (señal amplia, 1H); 7.81 (d, J=7.8 Hz, 1H).

Compuesto Intermedio 5

Ester t-butílico del ácido (+)3-{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoilmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido}benzoico

Método A

El compuesto intermedio (I; 66.30 g) se adicionó lentamente a una solución de éster t-butílico del ácido 3-Isociano-benzoico (21.54 g) en tetrahidrofurano anhidro (750 ml). A la mezcla de reacción se adicionó trietilamina (13.70 ml) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (3000 ml) para producir un sólido blanco. El sólido se recolectó por filtración lavando con agua (3 X 500 ml). El secado por

filtración con vacío produjo el compuesto del título como un sólido blanco (65.01 g). El compuesto del título crudo se usó sin purificación adicional. Caracterización

5 cromatográfica: Eluyente: Alcohol isopropílico 30%, Heptano 70% + Dietilamina 0.05%. Columna: 25 cm x 4.6 mm de diámetro interno, Chiralpak AD; Flujo: 1 ml/minuto; Temperatura: 40 grados C; Detección: UV 230 nm; volumen de inyección:

10 10 µL; Solución de muestra: muestra de 0.1 mg/ml en 30% de alcohol isopropílico, 70% de heptano. Las soluciones de muestra fueron inyectadas inmediatamente después de la preparación. Tiempos de retención: enantiómero (+): 15.6

15 minutos. El enantiómero (-) no deseado: (13.3 minutos) estuvo por debajo de los límites de detección.

Método B

20

A una suspensión de carbonildiimidazol (13.2 g) en diclorometano (55 ml), con agitación a 20 °C, se adicionó, gota a gota, una solución de éster t-butílico del ácido 3-aminobenzoico

25 (15.8 g) en diclorometano (40 ml) por 30

minutos. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. A esta solución se adicionó una solución del Compuesto Intermedio 1 (50 g) en diclorometano (130 ml) durante 5 minutos. la
5 reacción se enfrió súbitamente mediante la adición de agua (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. la fase orgánica se concentró a presión atmosférica y se removieron
10 100 ml de diclorometano por destilación. Se adicionó éter t-butilmetílico (700 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 20 °C. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con éter t-butilmetílico (100 ml) y se secó in
15 vacuo a 45 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (42 g, 63 mmol).

Compuesto Intermedio 6

2-[(benciloxi)imino]malonato de dietilo

20

Se adicionó cetomalonato de di-etilo (60 g) a 20 °C, a una suspensión agitada de O-bencilhidroxilamina (57.8 g) en IMS (500 ml) que contenía piridina (30 ml). La reacción se
25 calentó a 75 °C por 4 horas. La reacción se

enfrió y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (250 ml) y
5 se secó sobre MgSO_4 . Los solventes se evaporaron para dar el compuesto del título 95.3 g, como un aceite incoloro (99%, aproximadamente 3% p/p de EtOAc residual) que se usó sin purificación adicional.

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7.4 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 1.3 (m, 6H).

Compuesto Intermedio 7

Acido 2-[(benciloxi)imino]malónico

15

A una solución del compuesto intermedio 6 (40 g) en MeOH (80 ml) se adicionó NaOH 2M (200 ml) por 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El MeOH se
20 removió bajo presión reducida y la solución residual se acidificó hasta pH 2 mediante la adición, gota a gota, de HCl concentrado (aproximadamente 30 ml) mientras se enfriaba para mantener la temperatura por debajo de 35 °C. Se
25 formó una pasta líquida espesa, color blanco, la

cual se diluyó con agua (50 ml) para ayudar a la movilidad. Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con agua fría (25 ml) y se secaron in vacuo a 55 °C para dar el
5 compuesto del título como un sólido blanco (17 g) que contenía aproximadamente 10 % p/p de sales inorgánicas residuales. Rendimiento corregido aproximadamente de 45 %. Se usó sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 7.4 (m, 5H), 5.2 (s, 2H).

Compuesto Intermedio 8

2-[-3-[(Benciloxi)imino]-2,4-dioxo-5-fenil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepinil)-N-
15 isopropil-N-fenilacetamida

Se adicionó cloruro de oxalilo (38.3 g), gota a gota (durante aproximadamente 1 hora) a una suspensión agitada del compuesto
20 intermedio 7 (40 g, corregido por el contenido de sal a 31.4 g) en EtOAc (200 ml) que contenía DMF (0.5 ml, 5% en mol). La mezcla se agitó a 25 °C por 0.5 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de Dicalite, se lavó con EtOAc
25 (40 ml) para dar una solución de color amarillo

claro. La solución se adicionó (aproximadamente 5 minutos) a una pasta líquida agitada de N-isopropil-N-fenil-2-(2-fenilaminofenilamino)-acetamida (50 g) en EtOAc (120 ml) a 25 °C. La
5 mezcla se calentó hasta 60 °C y se formó una solución de color púrpura oscuro. Después de 1 hora se removi6 EtOAc (200 ml) por destilación atmosférica. Se adicionaron IPA (120 ml) y agua (40 ml) y la mezcla se destil6 adicionalmente
10 para remover más solvente (80 ml). Se adicionaron IPA (40 ml) y agua (40 ml) y se destil6 una cantidad adicional de solvente (80 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C por 1.5 horas y los sólidos se recolectaron por
15 filtración. Los sólidos se lavaron con IPA (2 X 120 ml), agua (1 X 120 ml) y finalmente IPA nuevamente (1 X 40 ml) y luego se secaron in vacuo a 55 °C para dar el compuesto del título como un polvo de color rosado salm6n (56.6 g).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) mezcla 2:1 de is6meros alrededor de la oxima 7.6-6.95 (m, 18H), 6.9 (t, 1H), 5.3 (m, 2H), 4.95 (m, H), 4.65 (d, 0.33H), 4.4 (d, 0.67H), 4.1 (d, 0.67H), 4.0 (d, 0.33H), 0.95 (m, 6H).

Compuesto Intermedio 9

(±)-2-(3-Amino-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenilacetamida

5

A una suspensión agitada del compuesto intermedio 8 (3 g) y formiato de amonio (2.08 g) en IMS (30 ml) y agua (3 ml) se adicionó Pd al 5%/C (50% p/p en agua) (0.25 g). La mezcla se
10 calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de Dicalite para remover el catalizador. El catalizador se lavó con IMS caliente (60 ml) y se filtró. Los
15 filtrados se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.34 g).

Ejemplo 120 Separación Cromatográfica de Enantiómeros

Acido (+) y (-)-3-{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoylmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido}
benzoico

25

Se preparó ácido 3-{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoilmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido} benzoico racémico como se describió para el ejemplo 7 en la patente norteamericana No. 5,646,140 y se separó por HPLC quiral bajo las siguientes condiciones: columna de 250 X 4.0 µm (diámetro interno), Diacel Chiracel OD-R 5 µm; el eluyente fue de 80:20:0.1:1, 80 partes de acetonitrilo, 20 partes de agua, 0.1 parte de trietilamina, y 1 parte de ácido acético; la longitud de onda de detección UV es de 230 nm; la temperatura fue la ambiente; el flujo fue de 1 ml/minuto; y el volumen de inyección fue de 20 µl. Bajo estas condiciones el enantiómero (+) tuvo un tiempo de retención de 6.50 minutos y el isómero (-) tuvo un tiempo de retención de 3.89 minutos.

20 Ejemplo 2

Acido (+)-3{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoil-metil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido}benzoico

Método A

25

Se agitó éster t-butílico del ácido
(+)-3{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoylmetil)-2,4-
dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-ureido}benzoico

5 (compuesto intermedio 5: 65.01 g) en ácido
clorhídrico 4N en dioxano (280 ml) a temperatura
ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción
se concentró *in vacuo* y el sólido/aceite
10 resultante se trituro en agua para producir un
sólido blanco. El sólido blanco se recolectó por
filtración y se lavó con agua (2 X 500 ml). El
producto crudo se disolvió en acetona caliente
(250 ml) y se adicionó agua (275 ml) hasta que
la solución se volvió turbia. Se adicionó
15 acetona adicional (40 ml) y la solución se
calentó hasta que se obtuvo una solución clara.
La solución se dejó a un lado y se le dejó
enfriar. El sólido blanco resultante se
recolectó por filtración, se lavó con agua (3 X
20 100 ml) y se secó bajo una campana de vacío
(50.8-63.5 cm de Hg (20-25 plg de Hg)) a una
temperatura de 40 a 50 °C, para proporcionar el
compuesto del título como un sólido blanco
(40.496 g). Se analizó su pureza mediante
25 cromatografía quiral (ver el protocolo de

Almidón glicolato de sodio	15 mg
Estearato de magnesio USP	0.75 mg
Peso de llenado	150 mg

El ingrediente activo, la celulosa microcristalina, y el almidón glicolato de sodio, se tamizan a través de un tamiz con malla de 590 micrones, se mezclan entre sí y se lubrican con estearato de magnesio que se había tamizado a través de un tamiz de 250 micrones. La mezcla se llena en cápsulas de un tamaño adecuado.

10 b.

Ingrediente activo	6 mg
Monohidrato de lactosa USP	130.5 mg
Povidona USP	6 mg
Crospovidona NF	6 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Peso de llenado	150 mg

El ingrediente activo y la lactosa se mezclan entre sí y se granulan con una solución de povidona. La masa húmeda se seca y se muele. El estearato de magnesio y la crospovidona se

tamizan a través de un tamiz de 250 micrones y se mezclan con los gránulos. La mezcla resultante se llena en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

5

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los enantiómeros (+) y (-) y la mezcla racémica se caracterizaron en los siguientes ensayos. Los resultados de estos ensayos se resumen en la tabla posterior.

10

Preparación del Tejido de Vesícula Biliar de Cobayo

15

Se retiraron vesículas biliares de cobayos Hartley machos, sacrificados con atmósfera de CO₂. A las vesículas biliares se les eliminó el tejido conectivo adherente y se cortaron en dos anillos de cada animal (de 2 a 4 mm de longitud). Los anillos se suspendieron en cámaras para órganos que contenían una solución salina fisiológica (NaCl 118.4 mM, KCl 4.7 mM, MgSO₄ 1.2 mM, CaCl₂ 2.5 mM, KH₂PO₃ 1.2 mM, NaHCO₃ 25 mM, dextrosa 11.1 mM). La solución del baño

20

25

se mantuvo a 37 °C y se aireó con 95% de O₂/5% de CO₂ para mantener un pH = 7.4. Los tejidos se conectaron mediante cadenas de oro y alambres de montaje, de acero inoxidable, a transductores isométricos de desplazamiento de fuerza (Grass, Modelo FT03 D). Las respuestas se registraron en un polígrafo (Grass, Modelo 7E). Un tejido de cada animal sirvió como un control de tiempo/solvente y no recibió el compuesto de prueba. Los anillos se estiraron gradualmente (por un periodo de 120 minutos) hasta una tensión basal de reposo de 1 g la cual se mantuvo a través del experimento. Durante el periodo de ajuste de la tensión basal, los anillos se expusieron a acetilcolina (10⁻⁶ M) cuatro veces, para verificar la contractibilidad del tejido. Los tejidos se expusieron luego a una dosis por debajo de la dosis máxima, de CCK-8 sulfatada (Sigma, 3 X 10⁻⁹ M).

Después de obtener una respuesta estable, los tejidos se lavaron 3 veces rápidamente y después de 5 a 10 minutos, por 1 hora, para reestablecer una línea base estable.

Valores de EC50 del Agonista.

Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) luego se diluyeron con
5 agua y se ensayaron a través de una curva de
concentración-respuesta, acumulativa, para el
compuesto de prueba (de 10^{-11} a 3×10^{-5} M)
seguida de una curva de concentración-respuesta
para CCK-8 sulfatado (de 10^{-10} a 10^{-6} M) en la
10 presencia de la concentración más alta del
compuesto de prueba. Como una prueba final, se
adicionó acetilcolina (1 mM) para inducir la
contracción máxima. Para cada compuesto de
prueba se realizaron un mínimo de tres
15 determinaciones de actividad.

Evaluación de líneas celulares que contenían el receptor CCK estable.

20 Los clones de cDNA para los receptores
CCK-A¹⁸ o CCK-B¹⁹ humanos, se ligaron en el
vector pcDNA1-Neo de Invitrogen Corp (San Diego,
CA) para la transfección directa. El DNA se
preparó a través del método de lisis alcalina y
25 se transfectó a células CHO-K1 (ATCC, Rockville,

MD) usando el reactivo Lipofectin²⁴ (Gibco BRL, Gaithersberg, MD). Los transfectantes estables se seleccionaron inicialmente mediante el uso de Geneticin (Gibco BRL) y las células resistentes
5 que contenían el receptor se enriquecieron mediante clasificación de células activada por fluorescencia, en base al enlazamiento de Fluoresceína-Gly-[(Nle28,31)-CCK-8. Las líneas clonales se establecieron subsecuentemente
10 mediante el método de dilución limitante.

Preparación de membranas celulares.

Se cultivaron células CHO-K1
15 transfectadas establemente con cDNA del receptor CCK-A o CCK-B, a 37 °C bajo una atmósfera humidificada (95 % de O₂/5% de CO₂) en medio F12 de Ham complementado con 5% de suero de bovino fetal inactivado térmicamente. Las células se
20 subcultivaron dos veces semanalmente y se cultivaron hasta una densidad de 2 a 4 millones de células/mL. Las células se recolectaron por centrifugación (600 X g, 15 minutos, 4 °C) y se volvieron a suspender en amortiguador (20 mL, pH
25 7.4) que contenía TrisHCl (25 mM), EDTA (5 mM),

EGTA (5 mM), fluoruro de fenilsulfonilo (0.1 mM) e inhibidor de tripsina de soya (100 µg/mL). las células se rompieron con un homogeneizador de teflón y vidrio motorizado (25 veces) y el
5 homogenato se centrifugó a baja velocidad (600 X g, 10 minutos, 4 °C). El sobrenadante se recolectó y centrifugó a elevada velocidad (500,000 X g, 15 minutos, 4 °C) para formar
10 pelotillas de la fracción en partículas. Las pelotillas a baja velocidad se procesaron tres veces adicionales. las fracciones de partículas a alta velocidad se combinaron y se volvieron a suspender en amortiguador (1-5 mg de
15 concentración de proteínas se determinó de acuerdo con las instrucciones del fabricante, usando reactivo BioRad y albúmina de suero de bovino como un estándar.

20 Ensayos de Enlazamiento al Receptor.

Se disolvió ^{125}I -Bolton Hunter CCK-8 (Amersham, 2000 Ci/mmol) en amortiguador para enlazamiento (pH 7.4, 100,000 cpm/25 µL) que
25 contenía HEPES (20 mM), NaCl (118 mM), KCl (5

mM), $MgCl_2$ (5 mM) y EGTA (1 mM). El enlazamiento no específico se determinó con MK-329²⁰ (10 μM , CCK-A) o L-365,260²¹ (10 μM , CCK-B). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración concentrada de 100 veces la concentración del ensayo final y se diluyeron a concentraciones apropiadas con amortiguador para enlazamiento. Los ensayos de enlazamiento se realizaron por triplicado usando placas de 96 pozos, a las cuales se les adicionó lo siguiente secuencialmente: compuesto de prueba (25 μL), ¹²⁵I-Bolton Hunter CCK-8 (25 μL), amortiguador (pH 7.4, 150 μL) y preparación del receptor (50 μL). La concentración final de DMSO fue de 1% en todos los pozos de ensayo. después de 3 horas a 30 °C la incubación se terminó por filtración rápida de la mezcla sobre filtros de vidrio (Whatman GF/B) con lavado subsecuente para eliminar el ligando no enlazado. La radiactividad de enlazamiento fue cuantificada por conteo gamma.

Mediciones del Calcio Intracelular:

Se cultivaron células CHO-K1

transfectadas establemente con receptores hCCK-A o hCCK-B, sobre cubreobjetos de vidrio, hasta una confluencia de 75-90%. las células se cargaron por 50 minutos en medio de cultivo sin suero, que contenía FURA2-AM 5 mM y probenecid 2.5 mM. Se usó un analizador de calcio, JASCO CAF-102, para medir los cambios en la concentración del calcio intracelular, mediante técnicas radiométricas estándares, usando longitudes de onda de excitación de 340 nm y 380 nm. Las células se perfundieron con concentraciones crecientes de CCK-8 (n = 2) o compuestos (n = 2) hasta que se obtuvo un valor en la relación de 340/380. Se permitió un periodo de lavado/recuperación de al menos 10 minutos entre estimulaciones sucesivas. La respuesta máxima se normalizó hasta la respuesta máxima inducida por el CCK-8. Las EC₅₀ se calcularon a la concentración requerida para inducir la respuesta semimáxima. Además de las curvas de concentración-respuesta del agonista, las células CHO-K1 que expresaban el CCK-B humano, se perfundieron por 1 hora con tres concentraciones de los compuestos (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} M, n = 2), luego se obtuvieron curvas de

respuesta a la concentración, para el CCK-8 (de 10^{-12} a 10^{-6}).

Ensayos de Anorexia:

5

Ratas Long-Evans Macho (225-300 g) se condicionaron por dos semanas a consumir una dieta líquida apetitosa (Bio-Serve F1657, Frenchtown, NJ) después de un ayuno de 2 horas.

10 El día del pretratamiento las ratas se sometieron a ayuno (100 minutos) y se inyectaron IP con el vehículo del fármaco (propilenglicol, PG, 1 mL/kg) y una precarga oral de solución salina (NaCl al 0.9%, 8 mL/kg). Se permitió el
15 acceso a la dieta líquida por 20 minutos después y se midió el consumo a los 30, 90 y 180 minutos. Para calificar el estudio de tratamiento con el fármaco las ratas tenían que consumir al menos 8 mL de dieta líquida dentro
20 de los primeros 30 minutos el día del pretratamiento. El día siguiente, seguido de la privación de 100 minutos, las ratas (de 8 a 10 animales por dosis) se trataron IP o PO con el vehículo (PG, 1 mL/kg) o varias dosis (de 0.01 a
25 10 μ mol/kg) del compuesto de prueba disuelto en

PG (1 mL/kg), inmediatamente seguido de la precarga oral de solución salina. Se permitió nuevamente el acceso al alimento, 20 minutos después, y se midió el consumo de alimento a los 5 30, 90 y 180 minutos. Todos los datos de consumo de alimento se normalizaron para cada rata, a los respectivos valores del día del pretratamiento. La potencia se determinó a los 30 minutos y la eficacia a los 30 minutos, dosis 10 de 1 μ mol/kg.

Ensayo de vaciamiento de vesícula biliar en ratón:

15 Makovec, F.; Bani, M.; Cereda, R.; Chiste, R.; Paccini, M. A.; Revel, L.; Rovati, L. C. Antispasmodic Activity on the Gallbladder of the Mouse of CR1409 (Lorglumide), a Potent Antagonist of Peripheral Cholecystokinin. 20 *Pharmacol. Res. Commun.* 1987, 19, 41-51.

Valores Papp:

Una medición de la permeación 25 intestinal determinada usando el ensayo in vitro

de Artursson P. y Karlson J. 1991, Biochem.
Biophys Res. Common. 175, 880-885 (Correlación
entre la absorción de fármacos orales en humanos
y los coeficientes de permeabilidad aparente del
5 fármaco, en las células epiteliales,
intestinales, humanas (CACO-2)).

10

15

20

25

Comparación Farmacológica de Enantiómeros y Racematos

Ensayo	Enantiómero (+)	Enantiómero (-)	Racemato
<i>In vitro</i>			
GPGB EC ₅₀ (nM)	9.3	63	40
HCCK-A IC ₅₀ (nM)	148	191	123
HCCK-A EC ₅₀ (nM)	150	298	252
HCCK-B K _i (nM)	3.2	22.3	10
HCCK-B EC ₅₀ (nM)	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Relación de Selectividad ¹	46	8.6	12.3
Papp (x 10 ⁻⁷ cm/s)	1.6		0.7
<i>in vivo</i>			
Anorexia en Rata			
ED ₅₀ IP (μmol/kg)	0.034	0.48	0.06
ED ₅₀ PO (μmol/kg)	1.1	Inactivo ³	2.0
Vesícula Biliar de Ratón			
Ensayo de Vaciamiento			
ED ₅₀ IP (μmol/kg)	0.002	0.012	0.007
ED ₅₀ PO (μmol/kg)	0.007	Inactivo ²	0.055

1. Relación de Selectividad = IC₅₀ (hCCK-A)/K_i (hCCK-B)

5 2. inactivo hasta 10 μmol/kg

3. No hubo reducción significativa en la alimentación, observada con dosis de hasta 10 μmol/kg.

Tres actividades biológicas inesperadas distinguen el enantiómero (+) del enantiómero (-) y el racemato. Dos de estas actividades se refieren a la eficacia mejorada del CCK-A, que
5 hubiese mejorado la actividad benéfica de este enantiómero. La tercera se refiere a la actividad antagonista hacia el CCK-B, del enantiómero (+), que hubiese probado ser benéfica por su menor toxicidad.

10 El enantiómero (+) fue cuatro veces más potente que el racemato en la prueba de vesícula biliar de cobayo aislada, in vitro, ("GPGB", por sus siglas en inglés). El enantiómero (+) fue
ocho veces más potente que el racemato en el
15 ensayo de vaciamiento de vesícula biliar de ratón (dosificación oral). Se espera que esta potencia incrementada sea benéfica en el tratamiento de la estasis de la vesícula biliar y en el tratamiento de la obesidad, dado que la
20 estasis de la vesícula biliar es un problema crítico con la pérdida rápida de peso.

Los agentes anorécticos se usan crónicamente y por lo tanto es esencial que posean mínimo riesgo de toxicidad. la toxicidad
25 primaria asociada con el uso de la

colecistocinina es concomitante con la actividad agonista del receptor CCK-B. La activación del receptor CCK-B está asociada principalmente con la ansiedad incrementada y con la secreción incrementada de ácido gástrico. La utilidad de antagonistas del CCK-B ha sido explorada, tanto para el desarrollo de agentes ansiolíticos como de agentes antiulcerosos. Ver, por ejemplo, Lowe, J, "Cholecystokinin-B Receptor Antagonists" en Exp. Opin. Ther. Patents, 5(3), pp 231-237 (1995).

El subtipo del receptor CCK, predominante, en el páncreas de roedores, es el subtipo CCK-A, y la activación de este subtipo induce la hiperestimulación pancreática y la hipertrofia en roedores. Ambas de estas actividades se consideran indeseables. Recientemente se ha reportado la distribución en el tejido, de los receptores CCK, en tejidos humanos. Sorprendentemente, el subtipo de receptor, predominante, en el páncreas humano, es el subtipo de receptor CCK-B. Ver, por ejemplo, Wank, S. A., "Cholecystokinin Receptors" en American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology, 32(5):, pp

G628-G646, (1995). Así, en humanos, la activación del receptor CCK-B (actividad agonista CCK-B) podría inducir la ansiedad y secreción de ácido gástrico, incrementados, así
5 como la hiperestimulación e hipertrofia pancreática con el uso prolongado.

Para disminuir el riesgo de la actividad agonista del CCK-B, no deseable, in vivo, el compuesto preferido deberá tener
10 afinidad por el receptor CCK-B y tener una actividad antagonista por el CCK-B, mensurable, en ensayos in vitro. Ambos enantiómeros y el racemato son antagonistas del CCK-B. Aunque todas las tres composiciones tienen afinidades
15 (IC50) y eficacias (EC50) similares por el receptor CCK-A, el enantiómero (+) tiene la afinidad (IC50) y selectividad (46 veces) más altas por el receptor CCK-B. Así, se prefiere el enantiómero (+) tanto en términos de potencia y
20 eficacia del CCK-A, como en términos de la potencia mínima respecto a los efectos secundarios tóxicos inducidos por el CCK-B.

El enantiómero (+) de la invención es esencialmente no tóxico en las dosis
25 terapéuticamente útiles. Por ejemplo, en

estudios orales con una sola dosis, se encontró que la dosis máxima no letal era mayor que 2000 mg/kg en ratas y de 1000 mg/kg para ratones machos y de 500 mg/kg para ratones hembra.

REIVINDICACIONES*(folio 30)*

1. El compuesto caracterizado porque es el ácido 3-{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoilmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]ureido}benzoico enantioméricamente enriquecido, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto enantioméricamente enriquecido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el enantiómero (+), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es al menos el 90% de ese compuesto.
3. El compuesto enantioméricamente enriquecido de conformidad con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, caracterizado porque el enantiómero (+), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es al menos el 99% de ese compuesto.
4. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto enantioméricamente enriquecido de conformidad

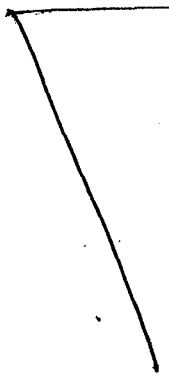
con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en una mezcla con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 5. ^{6f} Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el CCK-A, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las
10 reivindicaciones de la 1 a la 3.

 6. ^{6f} Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el CCK-A, caracterizado porque comprende la administración
15 de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4.

 7. ^{6f} El método de conformidad con la reivindicación 5 o con la reivindicación 6,
20 caracterizado porque la enfermedad o condición es la obesidad, la estasis de la vesícula biliar, o la diabetes.

 8. El método conformidad con la
25 reivindicación 5 o con la reivindicación 6,



caracterizado porque la enfermedad o condición es la obesidad.

9. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el CCK-A.

10

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

15

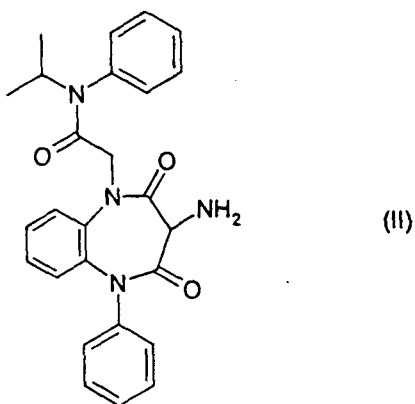
(a) la separación del 3-[3-[1-(isopropil-fenil-carbamoylmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]benzoico racémico, por cromatografía de líquidos de alta resolución, quirál;

20

(b) la reacción del enantiómero apropiado de la amina de fórmula (II).

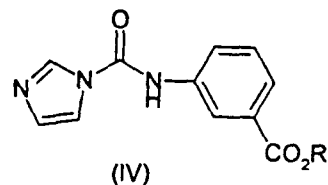
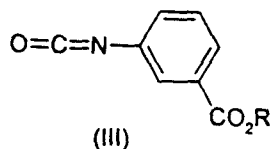
25

5

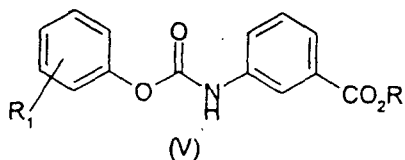


Con el isocianato de fórmula (III), imidazolida
 10 de fórmula (IV) o carbamato de fenilo
 opcionalmente substituido de fórmula (V),
 seguido de la eliminación del grupo protector
 carboxi, R.

15



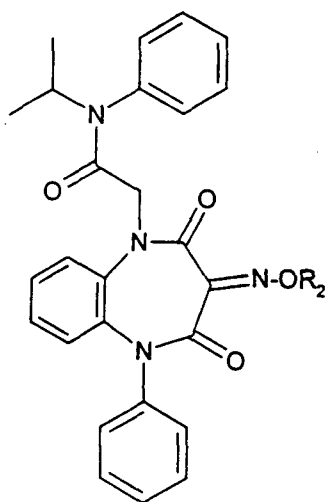
20



11. Un proceso de conformidad con la
 reivindicación 10, caracterizado porque el
 compuesto requerido, de la reivindicación 1, se
 prepara mediante la amina racémica (II) que ha
 25 sido preparada por la reducción e hidrogenólisis.

concomitantes, de la oxima (VI),

5



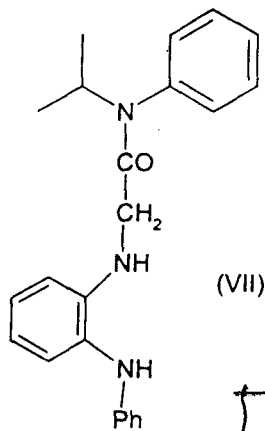
10

(VI)

en donde R_2 es un grupo bencilo opcionalmente substituido.

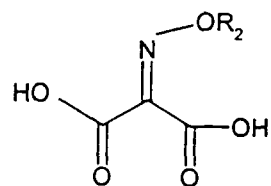
12. un proceso de conformidad con la
15 reivindicación 11, caracterizado porque la oxima
(VI) se prepara a partir de la
ortofenilendiamina (VII) y un derivado activado
del diácido (VIII),

20



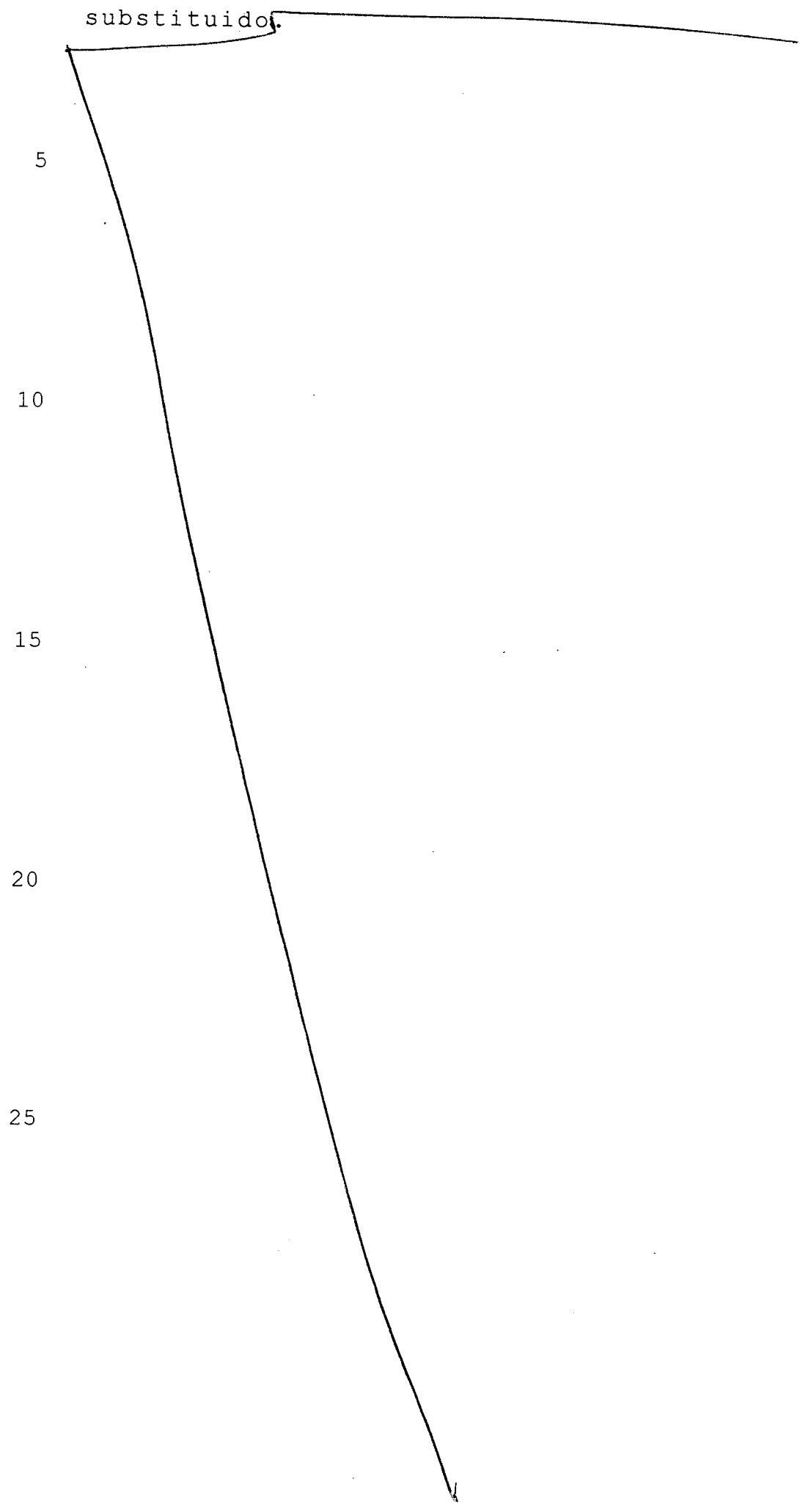
(VII)

25



(VIII)

en donde R_2 es un grupo bencilo opcionalmente
substituido.



NO PUBLICAR
ANTES DE
06 NOV. 2000



EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	04-05-00
(30) PRIORIDAD:	(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED
(31) No. DE SOLICITUD:	9910366.5 y 0008179.4
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN:	06-05-99 y 05-04-00
(33) PAÍS:	GB Y GB
(72) INVENTOR/ES:	David Colclough, Anne Hodgson y Jerzy Ryszard Szewczyk
(74) APODERADO:	JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: "DERIVADOS DE 1,5-BENZODIAZEPINA "

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

El compuesto caracterizado porque es el ácido 3-{3-[1-(Isopropil-fenil-carbamoilmetil)-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo**[b]**[1,4]diazepin-3-il]ureido}benzoico enantioméricamente enriquecido o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6266

REQUISITOS MINIMOS **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
Radicacion : 00031982 00000000 Folios: 67
Fecha (AMD): 2000-05-04 16:19:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA [☒] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- 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: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-031982

Fecha: 8 de mayo del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N° 224, obra el poder
N° 13957 conferido por GLAXO GROUP
LIMITED

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex -
GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-05-08

EXPEDIENTE 00-031982

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** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **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** ☒ **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** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI** ☐ **NO** ☒ **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** ☒ **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** ☒ **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 pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de mayo del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-31982

430
2000-06-07

CONCEPTO TÉCNICO Nº 869

IPC: A61K31/55

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 ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | 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 ☒ 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 ☒ 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 ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

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

*El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, el cual se refiere solo a una benzodiazepina su proceso de obtención; igualmente se debe modificar el extracto para publicación en su contenido para que se sepa realmente de que se trata la invención reclamada.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 07 junio 2000

202012

72

430
2000-06-15

EXPEDIENTE 00-031982

AUTO 1402

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, 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, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 13 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA