

171
100
172

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00037395 00000002 Folios: 23
Fecha RAD: 2000-11-31 12:02:49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 5020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Solicitud de Patente de Invención para "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 10,11-METANO BENZOSUBERANO".-Clase A.61.-Expediente número 00-039.595.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 31 de Agosto de 2000 y a memorial de plazo de 9 de Octubre del mismo año.

Por medio del presente atentamente declaro a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante excluyo de la presente solicitud las reivindicaciones 6, 7, 8 y 10.

3. Anexos me permito presentar a usted:

(1) En seis (6) hojas de papel, copia formal correspondientes a los dibujos de la solicitud;

(2) Nuevas páginas 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 y 88 del texto de las reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas** bajo los mismos números en las cuales:

(a) Se ha modificado la reivindicación 1, con el objeto de indicar a que corresponden los R^1 y R^2 en la fórmula (4) y a que corresponde X en la fórmula (5). El sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 18 y 19 de la descripción.

(b) Se ha eliminado la reivindicación 6 objetada por el señor Examinador y se han eliminado las reivindicaciones 7 y 8 que dependen de dicha reivindicación 6.

- (c) Se ha eliminado la reivindicación 13 objetada por el señor Examinador.
- (d) De conformidad con las anteriores modificaciones, se han reenumerado las reivindicaciones 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25, como nuevas reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21, respectivamente, junto con sus dependencias.
- (e) Se ha modificado la reivindicación 9 original (nueva reivindicación 6), con el objeto de indicar a que corresponden los R^1 y R^2 en la fórmula (4). El sustento para dicha modificación se encuentra en la página 18 de la descripción.
- (f) Se han modificado las reivindicaciones originales 14, 15, 24 y 25 (nuevas reivindicaciones 10, 11, 20 y 21, respectivamente) con el objeto de establecer que el compuesto allí descrito corresponde a un compuesto de fórmula (I), como el obtenido en la reivindicación 5. El sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 38 a 40 de la descripción.
- (3) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Artes Finales de las figuras características de la presente invención, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y
- (4) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual incluye la reivindicación 1 modificada como anteriormente se explicó.

173
190
174

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.B. 10.784

Código 231

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL**

Santafé de Bogotá D. C. 20 NOV 2000

Ante MÍ JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente 20 NOV 2000

José Antonio Lloreda
17159651

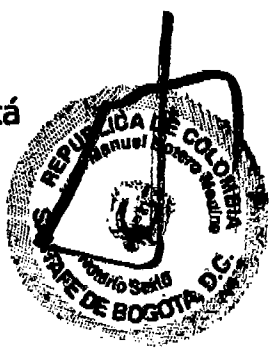
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 17159651
8022 = 10784

la(s) Libreta(s) Militar(es): _____

En Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
del mismo es cierto.
Se reconoce la firma esta diligencia.

JOSE ANTONIO LLOREDA

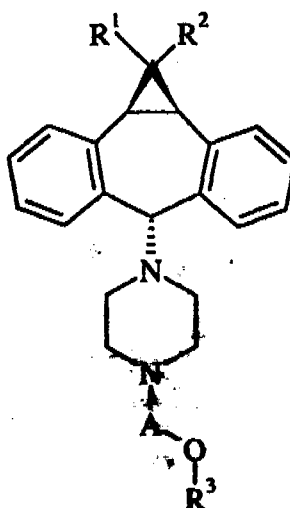
C.C. 17.159.651 de Bogotá



Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1)



en la que A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
y

R^a es OH;

R^1 es H, F, Cl o Br;

R^2 es H, F, Cl o Br; y

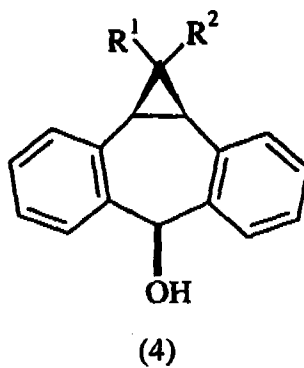
R^3 es heteroarilo o fenilo, cada uno opcionalmente

sustituido con F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 o OCHF_2 ;

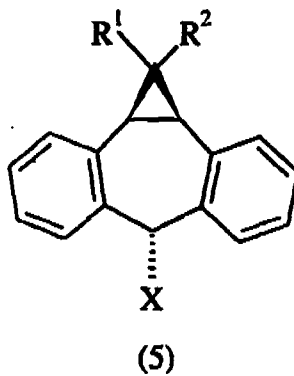
o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

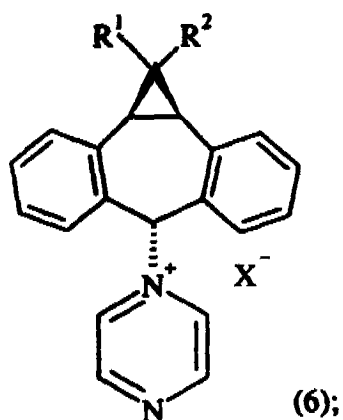
(4), en la que R^1 es H, F, Cl, o Br y R^2 es H, F, Cl o Br;



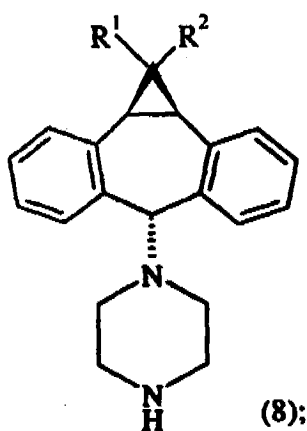
con una fuente de nucleófilos para formar un compuesto de fórmula (5), en la que R^1 es H, F, Cl, o Br; R^2 es H, F, Cl o Br; y X es un grupo saliente;



(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) con pirazina para proporcionar un compuesto de fórmula (6)

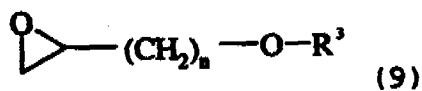


(c) reducir el compuesto de fórmula (6) para proporcionar un compuesto de fórmula (8):



(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8) con:

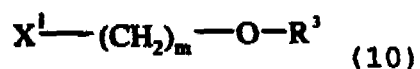
(i) un compuesto epoxídico de fórmula (9)



en la que R^3 es como se ha definido y n es el número entero 1 ó 2; o

(ii) un compuesto halo de fórmula (10)

178



en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, X^1 es halo y m es 2, 3 ó 4; y

(e) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (9) o (10).

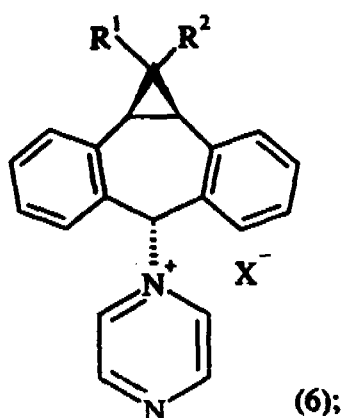
El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo saliente de la etapa (a) se selecciona entre el grupo compuesto por Br, Cl, OMs y OTs.

El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada uno de R^1 y R^2 es F y X es Br.

El procedimiento de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que R^3 es quinolin-5-ilo.

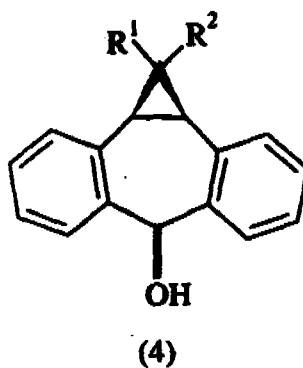
El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la sal de un compuesto de fórmula (1) es la sal triclorhidrato.

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (6)



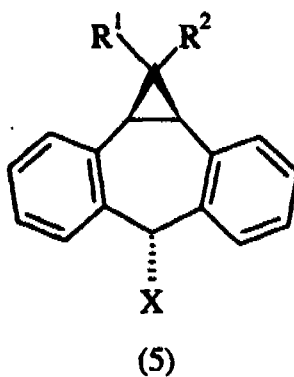
que comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) en la que R^1 es H, F, Cl, o Br y R^2 es H, F, Cl o Br;

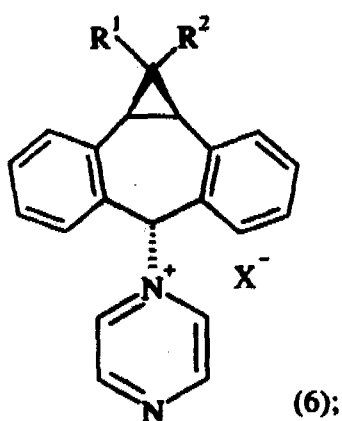


con una fuente de nucleófilos para formar un compuesto de fórmula (5);

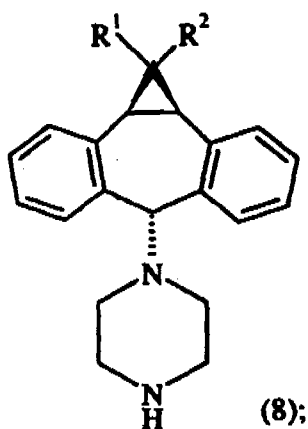
- (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5)



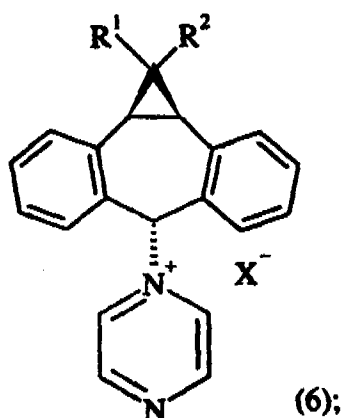
en la que X es un grupo saliente, con pirazina para formar el compuesto de fórmula (6)



Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además: reducir un compuesto de fórmula (6) para proporcionar un compuesto de fórmula (8)



Un compuesto de fórmula (6):



en la que R^1 y R^2 son independientemente H, F, Cl o Br y X se selecciona entre el grupo compuesto por I, Br, Cl, OMs y OTs.

Un compuesto de la reivindicación 8, en el que tanto R^1 como R^2 son F y X es Br.

El triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino, Hidrato I, de fórmula (1) como el obtenido en la reivindicación 5,

que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d : $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

*  El triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina hidrato cristalino de la reivindicación 10, que comprende además los siguientes picos: 9,93, 4,45 y $3,36 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

*  Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 10 ó 11; uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticos; y opcionalmente un fármaco de tratamiento.

 Un procedimiento de tratamiento para una enfermedad resistente a fármacos, que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad moduladora de la resistencia del compuesto cristalino de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11 y una cantidad eficaz de un fármaco de tratamiento para dicha enfermedad resistente a fármacos.

El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la enfermedad es el cáncer.

13. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el fármaco de tratamiento es un agente quimioterapéutico para el cáncer.

Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad resistente a múltiples fármacos que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad moduladora de la resistencia a múltiples fármacos del compuesto cristalino de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11 y una cantidad eficaz de un fármaco de tratamiento para dicha enfermedad resistente a múltiples fármacos.

El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el fármaco de tratamiento es un agente quimioterapéutico para el cáncer.

Un procedimiento para mejorar la biodisponibilidad de un agente farmacéuticamente activo en el cerebro, que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fármaco y del compuesto cristalino de la reivindicación 10 o la reivindicación 11 suficiente como para permitir que dicho fármaco atraviese la barrera hematoencefálica y entre en el cerebro.

Un procedimiento para mejorar la biodisponibilidad oral de un fármaco, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fármaco y del compuesto cristalino de la reivindicación 10 o la reivindicación 11 suficiente como para permitir que dicho fármaco sea transportado a través del tracto gastrointestinal y entre en la corriente sanguínea.

X Un solvato del triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina como el de la reivindicación 10.

Un procedimiento para preparar el Hidrato I de fórmula (1) como el obtenido en la reivindicación 5, que comprende: a) formar una torta humedecida con etanol de triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina, b) secar la torta humedecida con etanol al vacío para obtener el triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina seco, y c) humidificar el triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina seco para obtener el Hidrato I.

FIG. 1

Espectro de RMN ^{13}C CP/MAS del Hidrato I (los asteriscos indican bandas laterales giratorias).

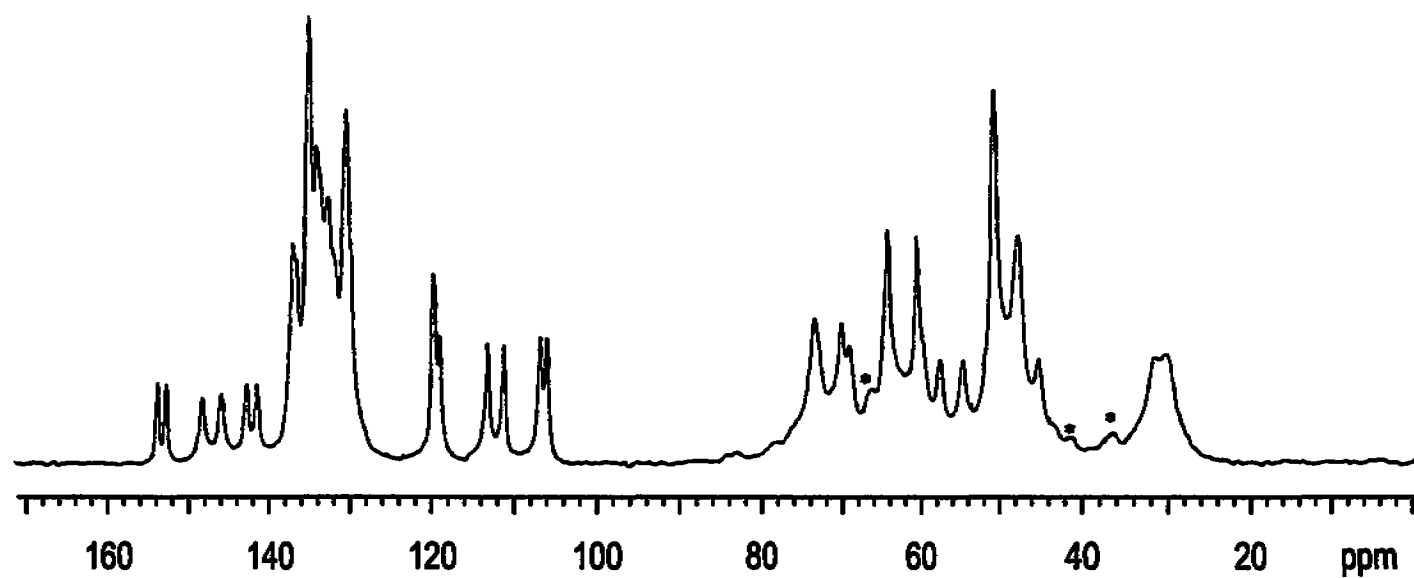
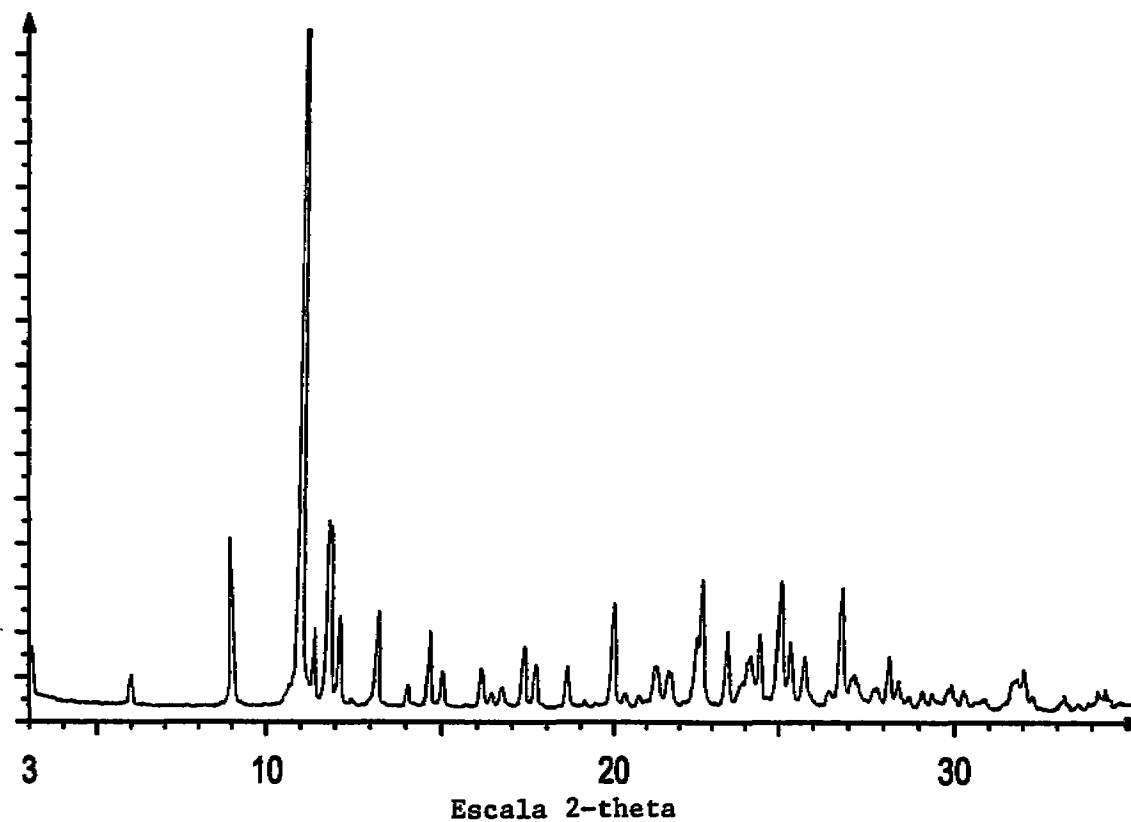


FIG. 2

Modelo de difracción de rayos X de polvo del Hidrato I



100-104

FIG. 3A

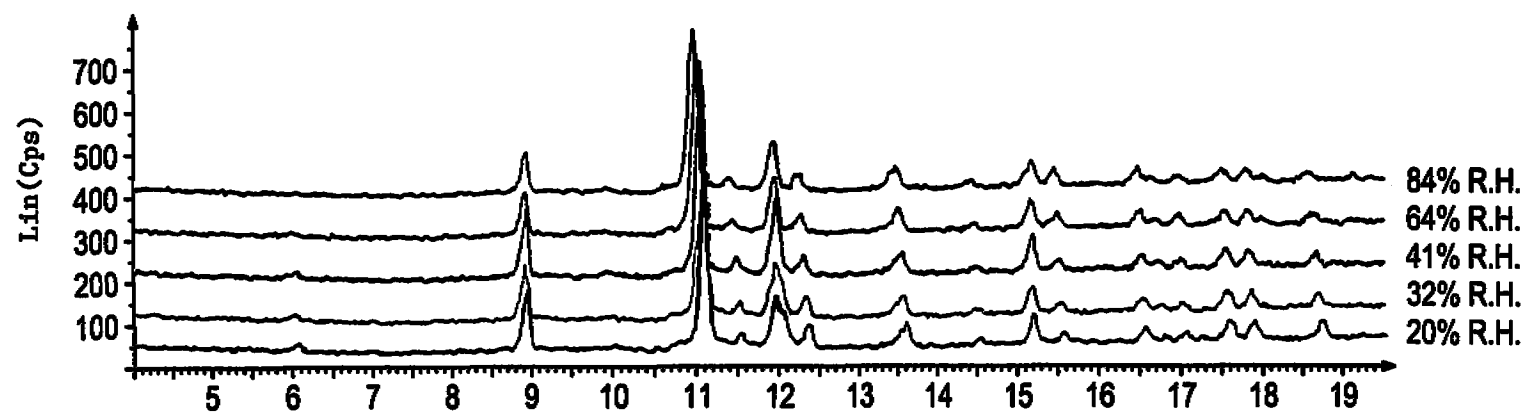
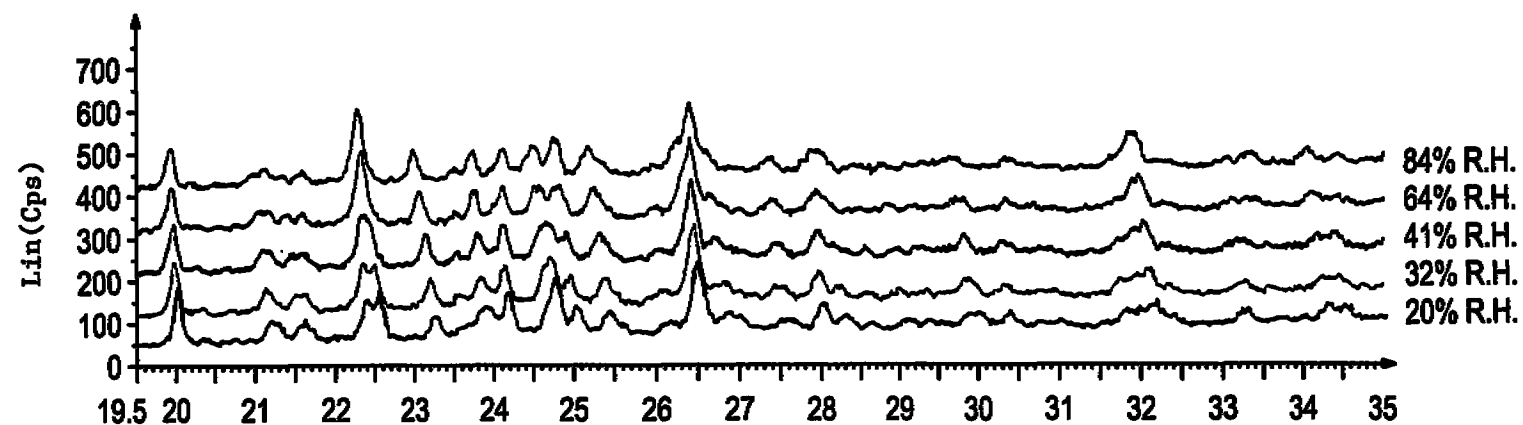


FIG. 3B



Escala 2-Theta

Modelos XRD del hidrato I recogido a diferentes humedades relativas

187

FIG. 4A

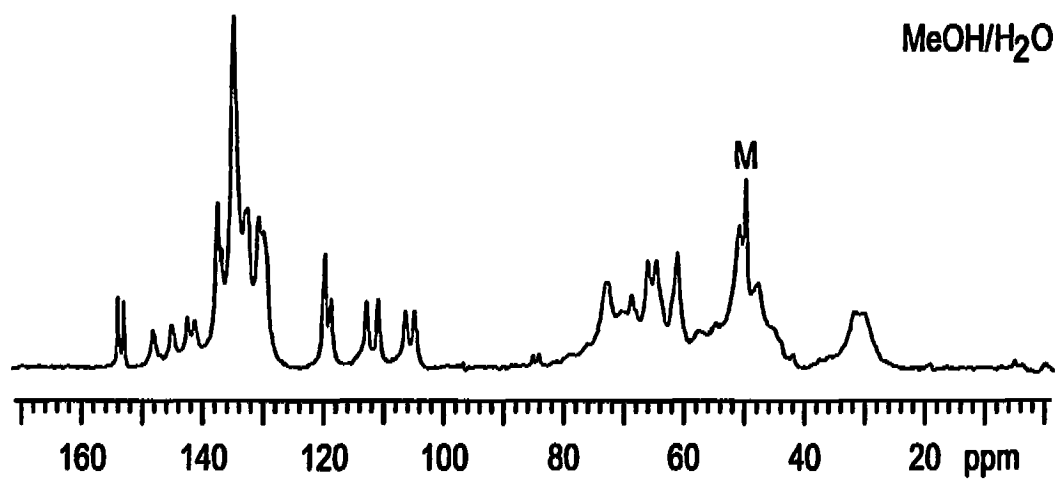
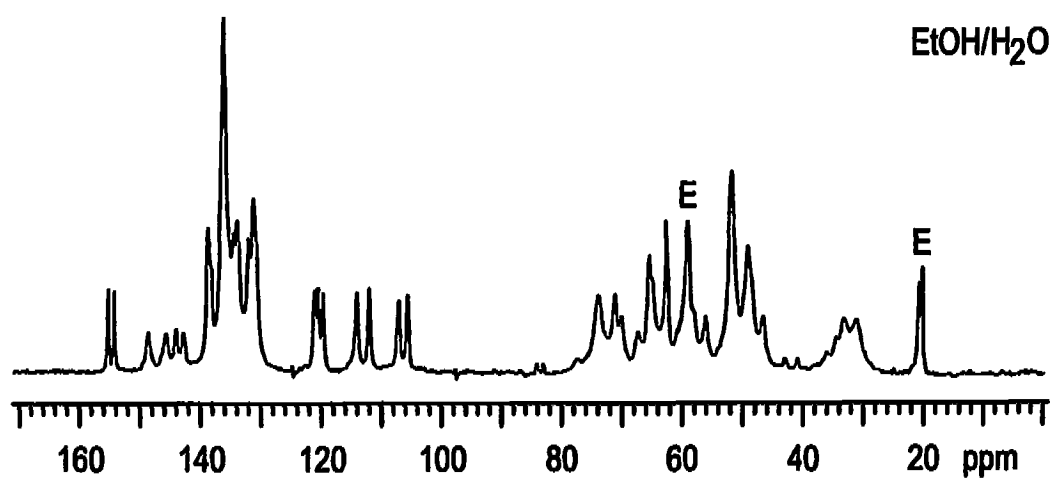


FIG. 4B



Espectros de RMN ¹³C CP/MAS de solvatos representativos.

FIG. 4C

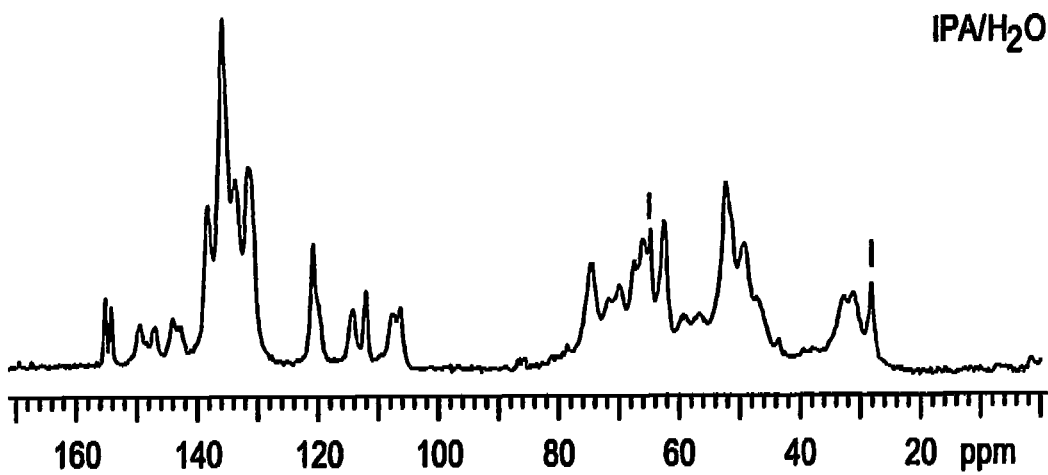
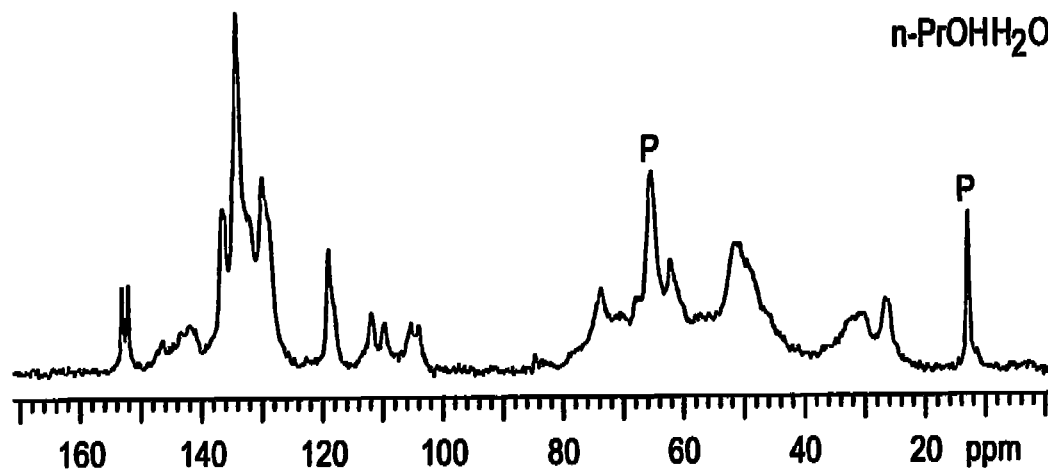
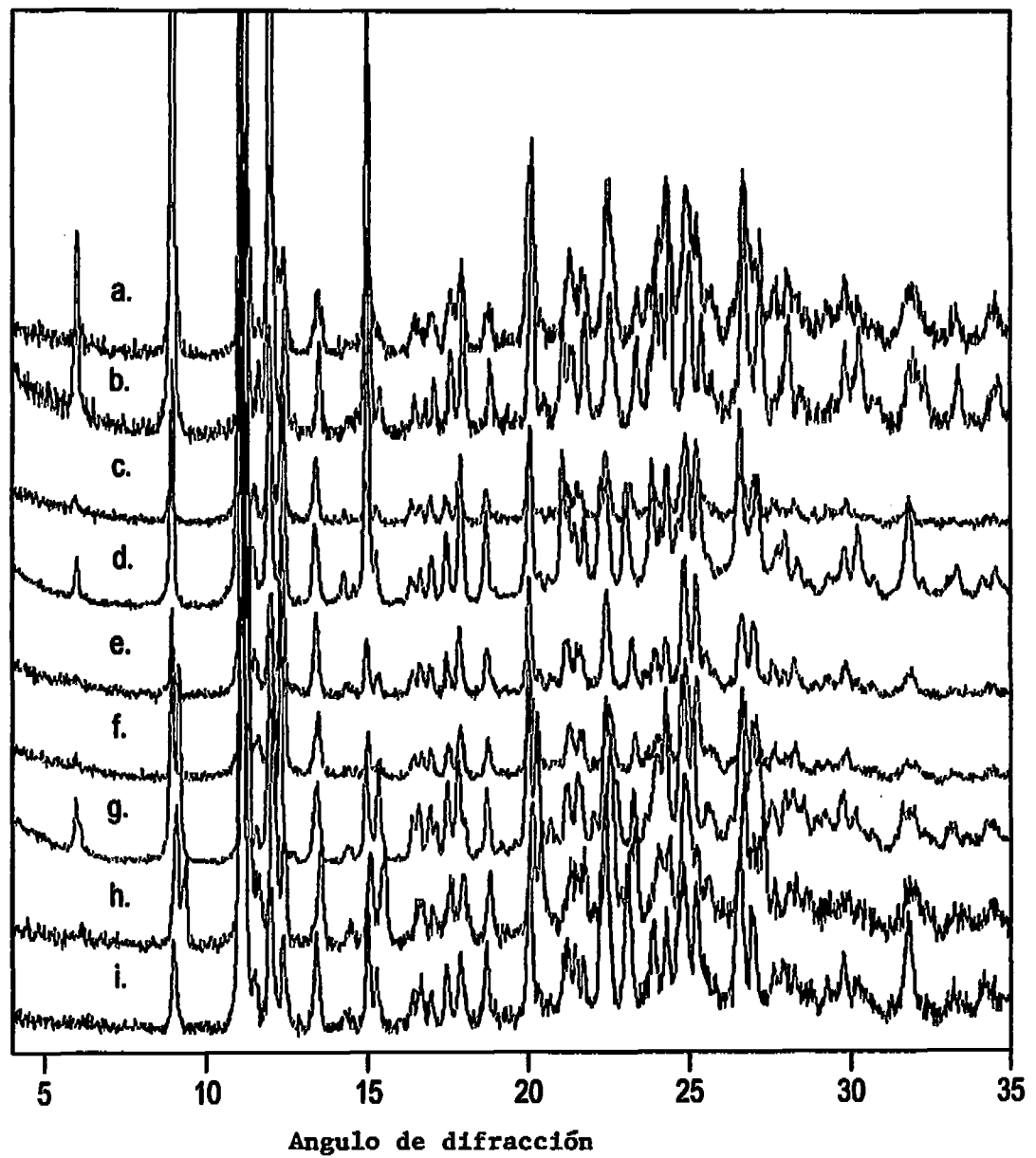


FIG. 4D



Espectros de RMN ¹³C CP/MAS de solvatos representativos.

FIG. 5



Modelos XRD experimentales de los solvatos: a) solvato de metanol, b) solvato de etanol, c) solvato de IPA, d) solvato de n-propanol, e) solvato de THF, f) solvato de acetona, g) solvato de acetonitrilo, h) solvato de DMAC-acetona, i) solvato de DMF.