



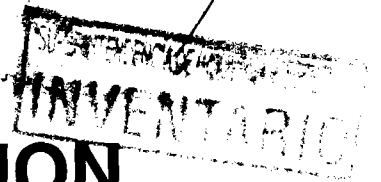
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

00-42902

54. **TITULO** "NUEVOS DERIVADOS DE EQUINOCANDINA,
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU APLICACION
COMO ANTIFUNGICOS"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K 31/195
// 31/33 // 38/08

71. **SOLICITANTE** HOECHST MARION ROUSSEL

DOMICILIO 1, Terrasse Bellini, (F92800) Puteaux, FRANCIA

74. **APODERADO** Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

202038



00 42902

TUD D
VTE D
CIÓN

51
X

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

HOECHST MARION ROUSSEL

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

FRANCIA

Departamento o Estado

Ciudad

(F92800) Puteaux

Dirección

1, Terrasse Bellini

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección

CARRERA 9 No. 93-09, BOGOTA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

(VER ANEXO 1)

Dirección y Domicilio

(VER ANEXO 1)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" NUEVOS DERIVADÓS DE EQUINOCANDINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO ANTIFUNGICOS".

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

(33) País

FRANCIA

(32) Fecha

9/06/99

(31) No. Solicitud

99 072 52

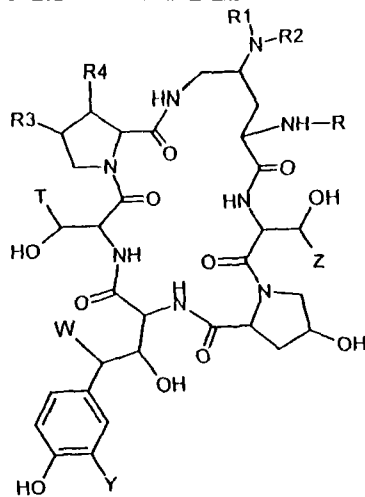
SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4° DEL CONVENIO DE PARÍS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994.

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/195 // 31/33 // 38/08

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención tiene por objeto compuestos de fórmula (I):



en los cuales

o bien R1 y R2= H, OH, alquilo eventualmente sustituido, o bien NR1 forma con el átomo de carbono

que porta NR1R2 un enlace doble y R2 es Xra, en donde X es O, NH o N-alquilo y Ra es H, alquilo

eventualmente sustituido,

o R2 es e-N=C(-N-d)-N(f)-g

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica



Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.



Recibo de la tasa respectiva



Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)



Traducción oficial



Capítulo descriptivo



Dibujos, planos necesarios



Capítulo reivindicatorio



Tarjeta archivo propietarios según formato



T arjeta archivo temático según formato



Extracto para resumen o para publicación según formato



Arte final 12 x 12 cms



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

Margarita Carretero
FIRMA DEL APODERADO

09.15.2007
CC.39 779.654 Usaquen

T.P.A No. 70819 del Consejo Superior
de la Judicatura

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

-R₃ = H, OH o CH₃

-R₄ = H o OH

-R= cadena que incluye hasta 30 átomos de carbono, que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos y uno o varios heterocícllos,

-T=H, CH₃, CH₂CONH₂, CH₂C≡N, (CH₂)₂NH₂, (CH₂)₂Nalq⁺X⁻

-Y=H, OH, Halógeno o OSO₃H

-W= H o OH

-Z=H o CH₃

Los productos presentan propiedades antifúngicas.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Alain CORBIER

Dirección y Domicilio: 2, Square du Cedre F-91370 Verrieres
Le Buisson, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

2. Nombre del inventor:

Patrick FAUVEAU

Dirección y Domicilio: 40 Avenue Camille Desmoulins F-93190
Livry Gargan, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

3. Nombre del inventor:

Nathalie PIETRE-DISCHAMP

Dirección y Domicilio: 48, Chemin Moque Bouteille F-94490
Ormesson Sur Marne, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCESA

4. Nombre del inventor:

Laurent SCHIO

Dirección y Domicilio: 24, Allée Charles Magne F-93140
Bondy, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

5. Nombre del inventor:

Pascale VICAT

Dirección y Domicilio: 37, rue des Epinettes F-75017 Paris,
FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

PODER

El(los) suscrito(s)
Hoechst Marion Roussel

domiciliado(s) en 1 Terrasse Bellini
92800 Puteaux, Francia

nombra por el presente a Ximena Castella
nos A. y/o Margarita Castellanos A.
abogados, con oficinas en Carrera 9 No...
93-09 Bogotá, Colombia
para

y para obtener la protección de mi (nues-
tra) propiedad industrial y con este fin au-
torizamos a dichos apoderados para que nos
representen ante cualesquiera autoridades o
personas de los órdenes administrativo, con-
tencioso-administrativo y judicial en todo lo
relacionado con los siguientes actos y gestio-
nes: a) Obtención de patentes de invención,
modelos y dibujos industriales; registro de
marcas de fábrica, de servicio, colectivas o
defensivas; depósito de nombres y enseñas
comerciales; su renovación, prórroga, inscrip-
ción de su traspaso y cambio de nombre o
domicilio, cancelación voluntaria y el registro
de licencia de uso de esos derechos; b) accio-
nes de oposición, cancelación, nulidad, medi-
das cautelares y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso-admi-
nistrativos que promovamos o se nos promue-
van, pudiendo en todos los actos y gestiones
arriba determinados sustituir este mandato,
transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar,
aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 22 de Enero de 1999.

en Puteaux, Francia

By:

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

Jean-Claude VIEILLEFOSSE
CHEF DU DÉPARTEMENT DES BREVETS
FONDÉ DE POUVOIR

Hoechst Marion Roussel
SOCIÉTÉ ANONYME A DIRECTOIRE
ET CONSEIL DE SURVEILLANCE
CAPITAL 1 030 745 000 F
1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX
552 081 473 R.C.S. NANTERRE

POWER OF ATTORNEY
MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

I (we) the undersigned

Hoechst Marion Roussel

of 1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX FRANCE

hereby grant(s) Power of Attorney to Ximena
Castellanos A. y/o Margarita Castellanos
A.
attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09
Bogotá, COLOMBIA to

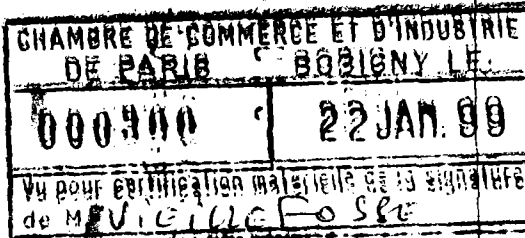
and to obtain the protection of my (our) in-
dustrial property, for which purpose we autho-
rize the said attorneys to represent us before
any authorities or persons, specially those,
administrative, administrative contentious and
judicial, in all matters concerning the follo-
wing: a) Obtainment of patents, models and
designs; the registration of trademarks, ser-
vice, collective and defensive marks; the de-
posit of commercial names and ensigns; its
renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cance-
llation; and the registration of licences of use
of the above rights; b) Actions of opposition,
cancellation, nullity, infringement, granting of
licences; and in general the civil, penal an ad-
ministrative suits relating to those rights; ac-
tions and suits instituted by us or against us;
and that in all the above matters they may
substitute this Power of Attorney, comprome-
se, desist, cancel, receive, renounce, accept no-
tifications and appoint attorneys-in-fact, in or
out of Court.

Given and signed this

in

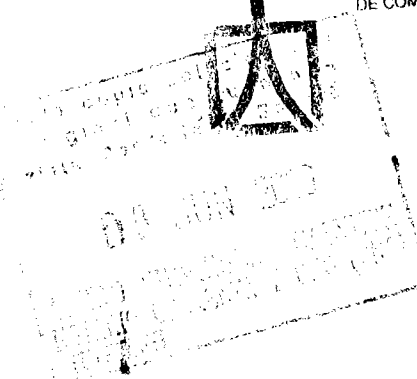


Kumar GUHA



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

G. MOURROT



11 FEB 1999

0544

FC. Ghu

El original no puede ser devuelto al remitente
del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US\$ 22= Dolares.

GENERAL
Nancy Restrepo de Lara
NANCY RESTREPO DE LARA
Cónsul General de Colombia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

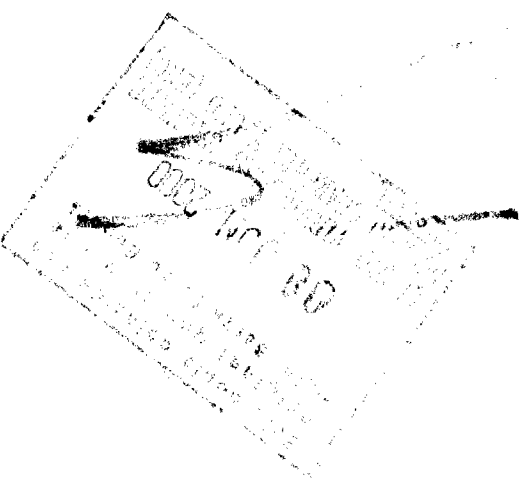
99 FEB 23 AM 10:25

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

018181

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





Nº 0057

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CERTIFICA:

-Que la firma **HOECHST MARION ROUSSEL-** existe y ejerce su objeto social conforme a las Leyes de Francia, domiciliada en **1 TERRASSE BELLINI - 92800 PUTEAUX - FRANCIA.**

-Que está registrada en el Tribunal de Comercio de **NANTERRE** bajo el Nº **R.C.S. B 552 081 473 (80B01252).**

Que el Señor **JEAN CLAUDE VIEILLEFOSSE** desempeña (n) actualmente el o (los) cargo (s) de **DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MARCAS - REPRESENTANTE LEGAL** de la Sociedad y que tiene (n) facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior.

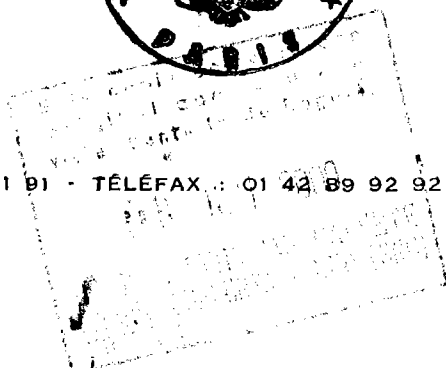
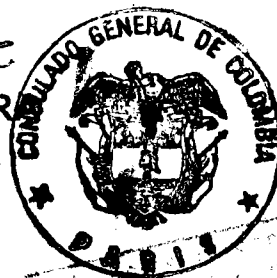
-Que todos los hechos anteriores le constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos.

EL CONSULADO NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO.

Dado y Firmado en París, Francia, a los 11 días del mes de FEBRERO de 1.999.

DERECHOS: US\$107.

Nancy Restrepo de Larrea
NANCY RESTREPO DE LARREA
CONSUL DE COLOMBIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 FEB 23 PM 10:25

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

018182

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Firmado, Jean Claude Vieillefosse,

Jefe del Departamento de Marcas

SELLO DE HOECHST MARION ROUSSEL

SOCIEDAD ANONIMA CON DIRECTORIO Y CONSEJO DE VIGILANCIA.

CAPITAL 1 030 745 000 F

1, TERRASSE BELLINI

92800 PUTEAUX

552 081 473 R.C.S. NANTERRE

FIRMA Y SELLO DE LA CAMARA DE COMERCIO Y DE INDUSTRIA DE PARIS,
BOBIGNY, NO 000300, ENERO 22 DE 1999.

Firma y sello del Ministerio de Relaciones Exteriores Francés
certificando que la legalización de la firma que antecede se ha
efectuado de acuerdo a las normas previstas por la legislación
francesa.

Firmado, Kumar Guha

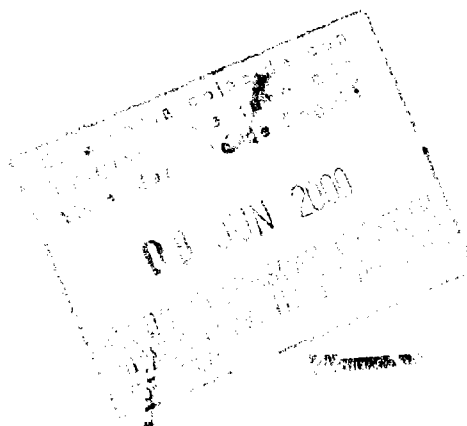
LEGALIZACION DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES No. 018181

FECHA FEBRERO 23 DE 1999

EL JEFE DE LEGALIZACIONES DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

C. Tejada



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

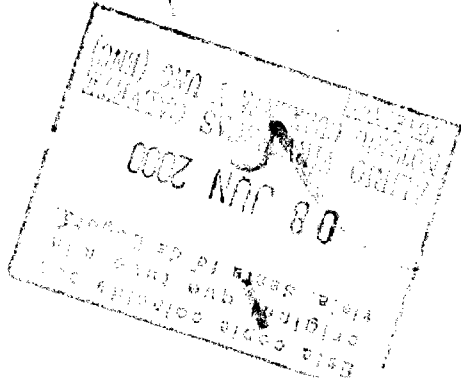
217453

Donatiana Racedon

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

99 FEB 25 AM 11:30

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFF DE GUATEMALA



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: **PODER** conferido por la sociedad **Hoechst Marion Roussel**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra.: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **Hoechst Marion Roussel**, debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 25 de Febrero/1999 bajo el No. 217453, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente de Invención titulada :

"NUEVOS DERIVADOS DE EQUINOCANDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU APLICACION COMO ANTIFUNGICOS".

Del Señor Jefe,

Acepto :


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 de Del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circuito de esta
ciudad compareció el Doctor Ximeno
Castellanos Abandonó
quien exhibió la cédula de identidad número 39773320
expedida en Usaquen y la tarjeta profesional
número 58236 (es).
de la especialidad de Super. Industrial
y declaró que la firma que aparece en el es suya

Ximeno Castellanos

FECHA Y LUGAR DEL DECLARANTE
21 MAR 2000

AUTENTICADO POR

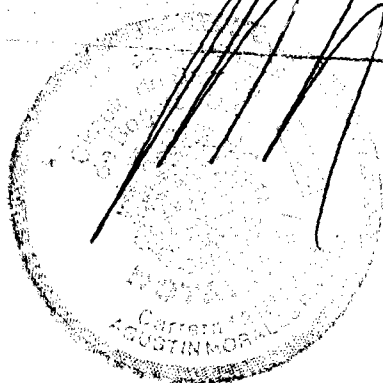
**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circuito de esta
ciudad compareció el Doctor Margarita
Castellanos Abandonó
quien exhibió la cédula de identidad número 39779664
expedida en Usaquen y la tarjeta profesional
número 70819 (es).
de la especialidad de Super. Industrial
y declaró que la firma que aparece en el es suya

Margarita Castellanos

FECHA Y LUGAR DEL DECLARANTE
21 MAR 2000

AUTENTICADO POR





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

ACTA DE CONVENIO

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA

RECONSTRUCCION DE LA



MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**“ NUEVOS DERIVADOS DE EQUINOCANDINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU
APLICACIÓN COMO ANTIFUNGICOS”**

PRIORIDAD FRANCESA No., 9907252 FR: 9/ Junio/ 1999

SOLICITADA POR :HOECHST MARION ROUSSEL

DOMICILIO : 1, Terrasse Bellini, Puteaux FRANCIA.

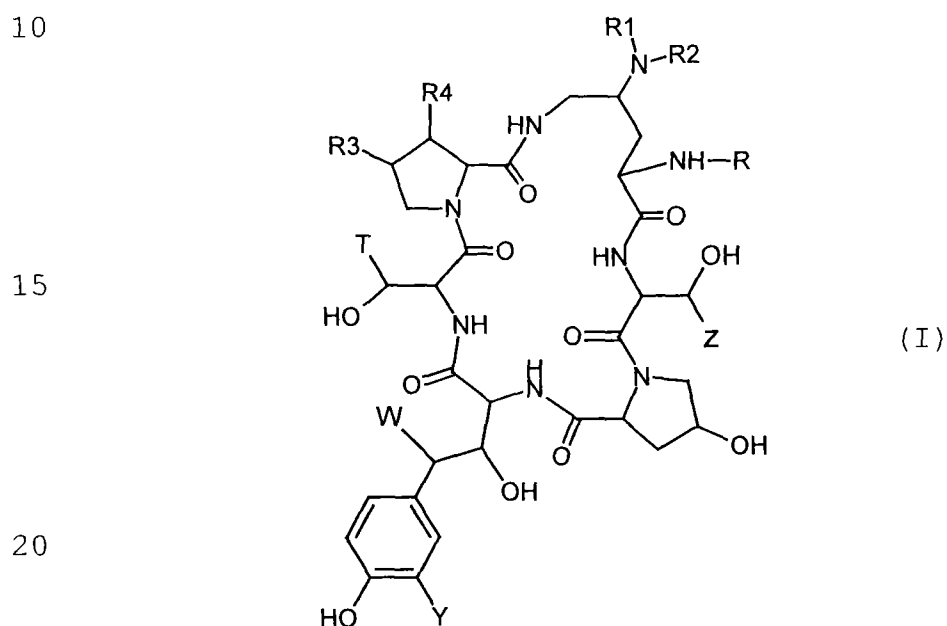
APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Nuevos derivados de equinocandina, su procedimiento de
preparación y su aplicación como antifúngicos.

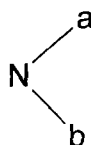
La presente invención se refiere a nuevos derivados de equinocandina, su procedimiento de preparación y su aplicación como antifúngicos.

La invención tiene por objeto, en todas las formas de isómeros posibles así como sus mezclas, los compuestos de fórmula (I)



en los cuales

o bien R_1 y R_2 iguales o diferentes uno del otro
25 representan un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un
radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono
lineal, ramificado o cíclico, eventualmente interrumpido
por un átomo de oxígeno y eventualmente sustituido con un
átomo de halógeno, un radical OH, un radical



siendo a y b iguales o diferentes uno del otro y
35 representando un átomo de hidrógeno un radical alquilo que

incluye hasta 8 átomos de carbono, pudiendo formar eventualmente a y b con el átomo de nitrógeno un heterociclo que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos complementarios,

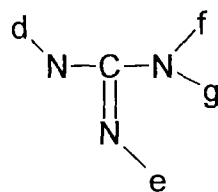
5 o bien R_1 forma con el átomo de carbono endocíclico

que lo porta el radical $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$, un enlace doble o bien R_2

representa un radical XR_a , representando X un átomo de
10 oxígeno o un radical NH o N-alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono y R_a representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que incluye hasta 8 átomos de carbono eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógenos, con uno o varios radicales
15 OH, CO_2H , CO_2alq ,

con un radical $\begin{array}{c} a' \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ b' \end{array}$

20 representando a' y b' un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, pudiendo formar a' y b' un heterociclo que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos complementarios y/o por un
25 heterociclo que incluye uno o varios heteroátomos, o R_2 representa un radical



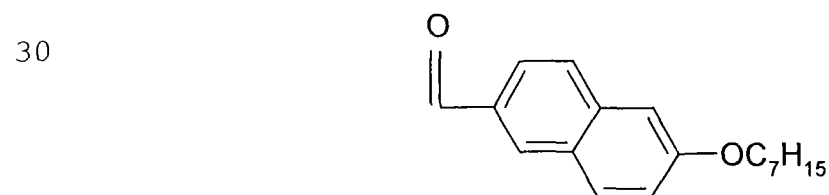
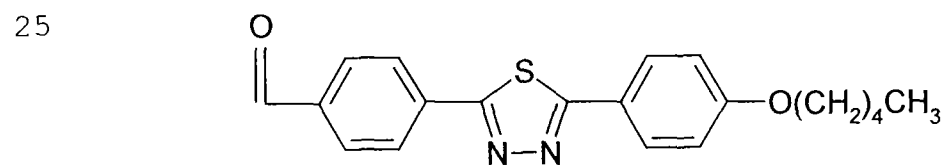
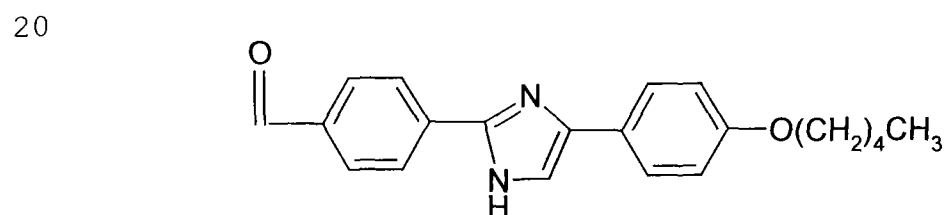
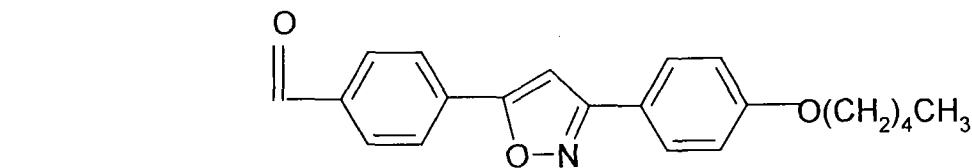
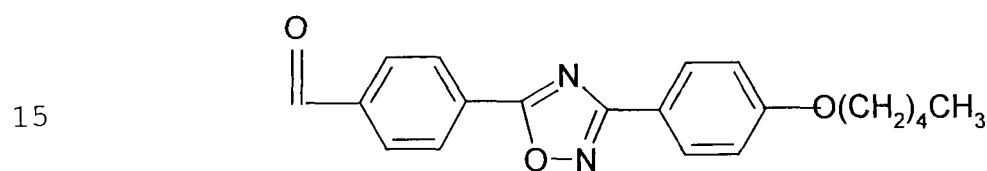
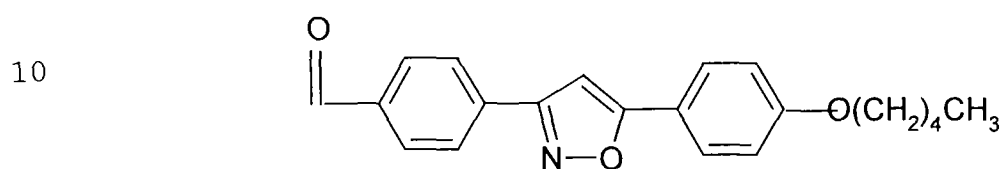
30 en el que d, e, f y g representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, f y g pueden representar además un radical acilo que incluye
35 hasta 8 átomos de carbono, e y f pueden formar igualmente

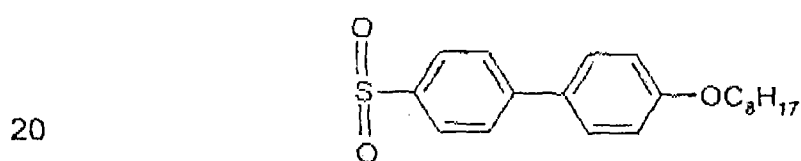
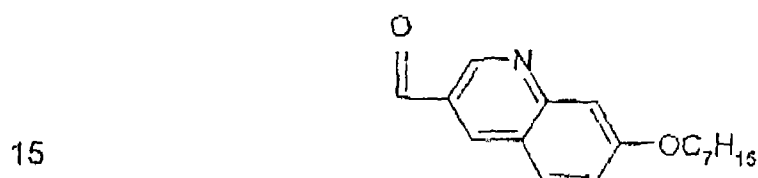
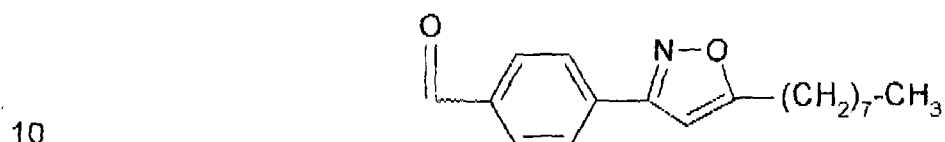
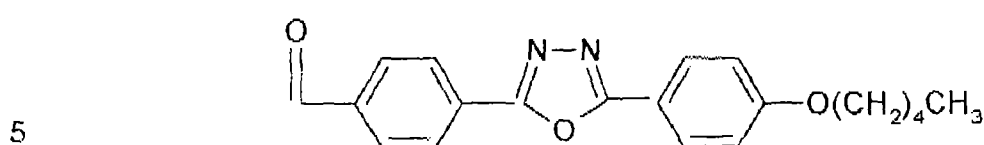
un ciclo que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos,

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o hidroxilo,

5 R_4 representa un átomo de hidrógeno un radical hidroxilo,

R representa un radical escogido entre los radicales siguientes:





T representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ o $(\text{CH}_2)_2\text{Nalq}^+\text{X}^-$, siendo X un átomo de halógeno y alq un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono,

Y representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un átomo de halógeno o un radical OSO_3H o una de las sales de este radical,

W representa un átomo de hidrógeno o un radical OH,

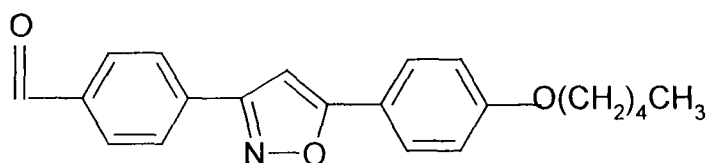
Z representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

así como las sales por adición de ácidos de los productos de fórmula (I).

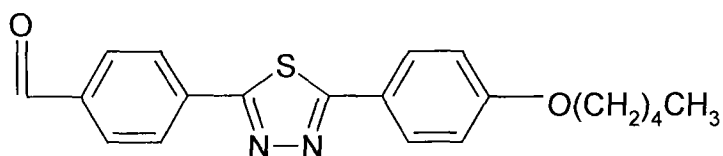
Entre las sales por adición de ácidos, se pueden citar las formadas con ácidos minerales, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos tales como ácidos metano- o etanosulfónicos, arilsulfónicos tales como ácidos benceno- o paratolueno-sulfónicos.

La invención tiene más particularmente por objeto compuestos de fórmula I en los que T representa un átomo de hidrógeno, aquellos en los que W representa un átomo de

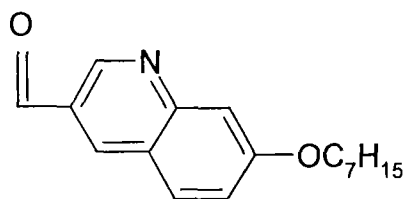
hidrógeno, aquellos en los que Z representa un radical
 metilo, aquellos en los que Y representa un átomo de
 hidrógeno, aquellos en los que R₃ representa un radical
 metilo, aquellos en los que R₄ representa un radical
 5 hidroxilo y aquellos en los que R representa un radical



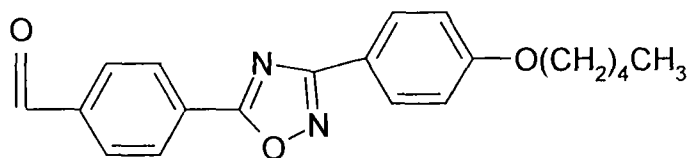
10



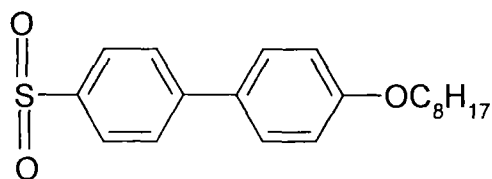
15



20

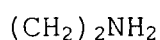


25 o un radical



30

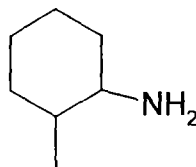
aquellos en los que R₁ representa un átomo de hidrógeno,
 aquellos en los que R₂ representa un radical



35

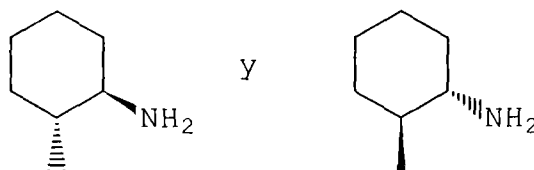
aquellos en los que R₂ representa un radical

5



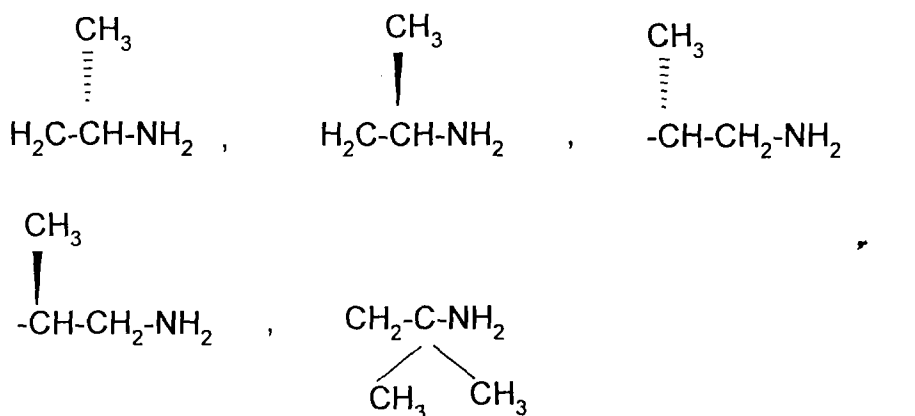
y particularmente los radicales

10



así como aquellos en los que R₂ representa un radical

15



La invención tiene más particularmente. por objeto compuestos de fórmula I cuya preparación se proporciona con posterioridad en la parte experimental.

20 Los compuestos de fórmula (I) presentan interesantes propiedades antifúngicas; son particularmente activos sobre *Candida albicans* y otras *Candida* como *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* y *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados como medicamentos en un ser humano o animal, para luchar

particularmente contra candidosis invasivas, digestivas, urinarias, vaginales o cutáneas, las criptococosis, por ejemplo, las criptococosis neuromeningeas, pulmonares o cutáneas, aspergilosis broncopulmonares y pulmonares y
5 aspergilosis invasiva de un sujeto inmunodeprimido.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados igualmente en la prevención de afecciones micóticas de los sujetos con inmunidad deprimida congénita o adquirida.

Los compuestos de la invención no están limitados a
10 una utilización farmacéutica y pueden ser igualmente utilizados como fungicidas en otros campos distintos del farmacéutico.

Por tanto, la invención tiene por objeto, como compuestos antifúngicos, los compuestos de fórmula (I) así
15 como sus sales por adición de ácidos.

La invención tiene igualmente por objeto compuestos de fórmula (I) como medicamentos.

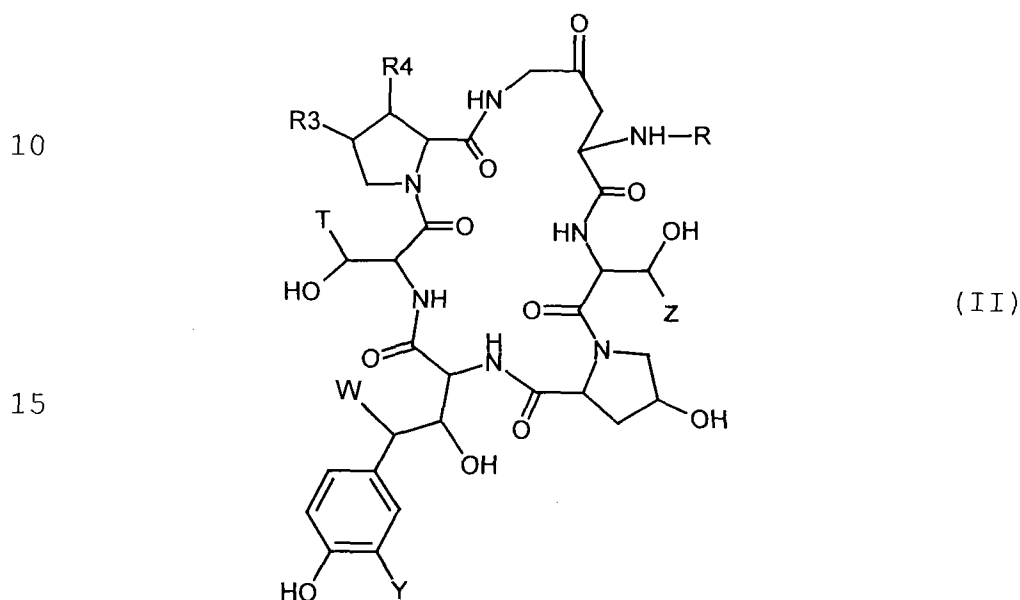
La invención tiene muy particularmente por objeto composiciones farmacéuticas que incluye como principio
20 activo al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Estas composiciones pueden ser administradas por vía oral, rectal, parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, pero la vía preferida
25 es la vía oral o parenteral.

Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o en grageas, cápsulas, granulados, supositorios, preparaciones
30 inyectables, pomadas, cremas, geles, y se preparan según los métodos habituales. El o los principios activos pueden ser incorporados a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca
35 de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, materias grasas

de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (II)



20 en la que R, R₃, R₄, T, Y, W y Z conservan su significado anterior, a la acción de una amina o un derivado de amina

susceptible de introducir el radical

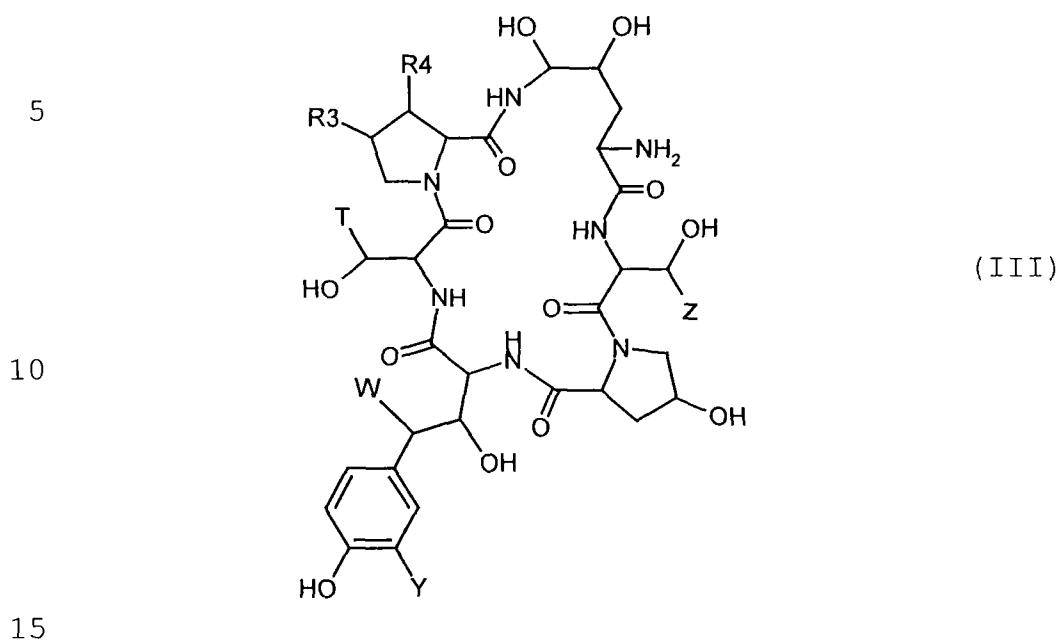
$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$$

25 en el que R₁ y R₂ conservan su significado anterior y, si se desea, a la acción de un agente reductor y/o un agente de funcionalización de la amina y/o un ácido, para formar la sal del producto obtenido y/o un agente de separación de los diferentes isómeros obtenidos, y obtener así el compuesto de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad.

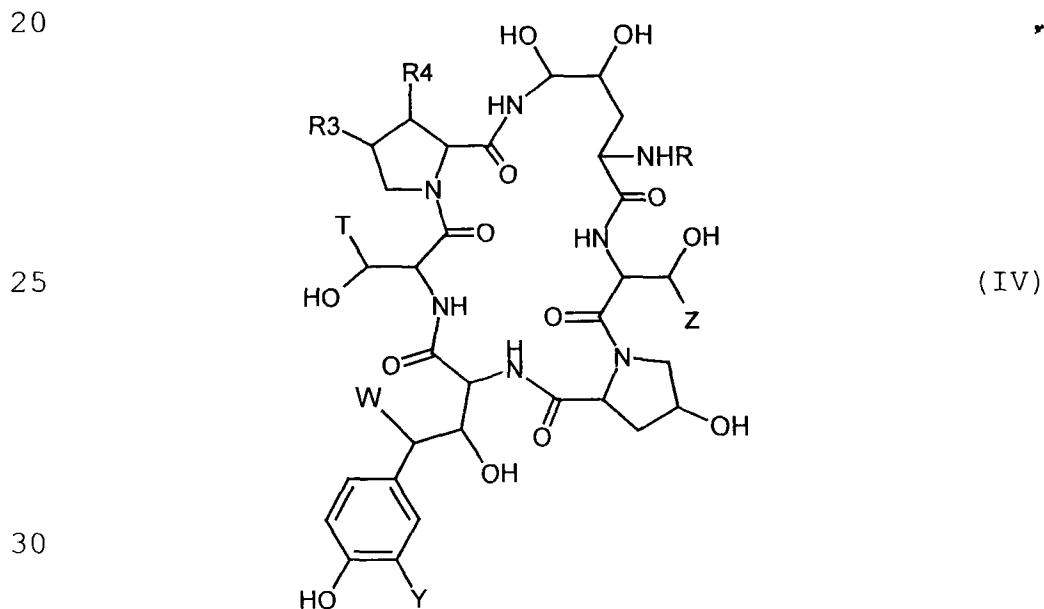
Los compuestos de fórmula I utilizados son productos nuevos y son en sí mismo objeto de la invención.

35 La invención tiene igualmente por objeto un

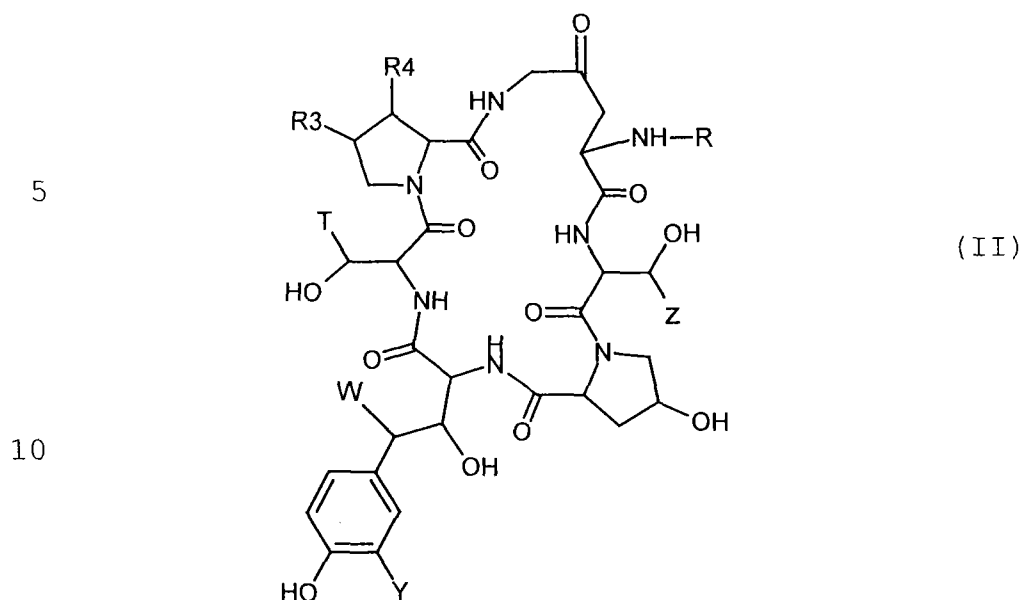
procedimiento caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (III)



en la que los diferentes sustituyentes conservan su significado anterior, a la acción de un agente capaz de sustituir NH_2 con NHR , conservando R su significado anterior, para obtener el compuesto de fórmula (IV)



que se somete a la acción de yoduro de trimetilsililo para obtener el compuesto de fórmula (II) correspondiente



Los compuestos de fórmula III y IV utilizados son
15 productos nuevos y son en sí mismos objeto de la presente
invención.

Entre los productos de fórmula III y IV preferidos se
pueden citar muy particularmente los productos cuya
preparación se proporciona con posterioridad en la parte
20 experimental.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin no
obstante limitarla:

Preparación 1: "núcleo" de desoximulundocandina

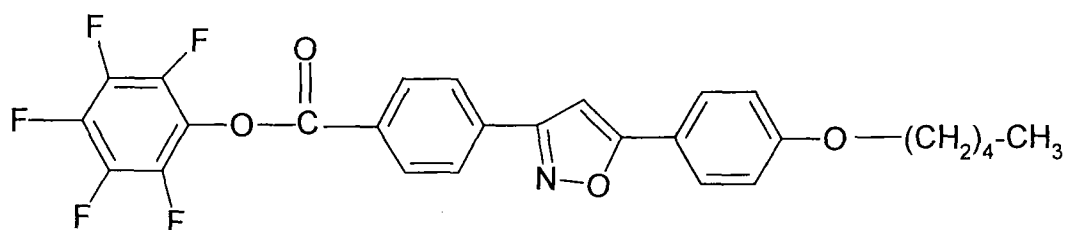
Se disuelven 2 g de desoximulundocandina en 20 ml de
25 DMSO. Se vierte esta solución en una suspensión que incluye
120 g de Actinoplanes utahensis FH2264 en 870 ml de un
tampón de KH_2PO_4 , K_2HPO_4 (pH: 6,8). Se mantiene la mezcla de
reacción bajo agitación durante 70 horas a 30°C. Se filtra.
Se lava el micelio con el tampón de fosfato (pH: 6,8). Se
30 reúnen los líquidos de lavado y el filtrado. Se
cromatografía el producto obtenido sobre una resina DIAION
HP 20 y se obtiene un producto que se utiliza como tal con
posterioridad.

EJEMPLO 1: 1-[4-[(2-aminoetil) amino]-N2-[[4-[5-[4-

pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero A e isómero B).

ETAPA A: 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-isoxazol-3-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Se introducen bajo agitación y atmósfera de nitrógeno 16,8 g del producto de la Preparación 1 en 552 ml de DMF. Se agita durante 5 minutos y se añaden 19 g de éster de fórmula



Se agita durante 29 horas. Se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se recupera en éter, se tritura, se filtra con succión, se lava con éter etílico, se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (85/15). Se obtiene así el producto esperado $r_f = 0,24$.

ETAPA B: 1-[4-oxo-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-isoxazol-3-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Se añaden 6,12 ml de yoduro de trimetilsililo en una suspensión que incluye 16,1 g del producto de la Etapa A y 374 ml de acetonitrilo. Se calienta seguidamente durante 15 minutos a 60°C y seguidamente se hidroliza con una solución saturada de tiosulfato de sodio. Se lleva a sequedad bajo presión reducida y seguidamente se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y agua 86-13-1. Se obtiene el producto buscado $r_f =$

0,23.

Espectro de masas

MH⁺ = 1083,6

Mna⁺ = 1105,6.

5 ETAPA C: Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-aminoetil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazol-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero A e isómero B).

10 Se introducen 8,6 mg de NaBH₃CN en una mezcla de 120 mg de producto de la Etapa anterior, 2,4 ml de metanol, 60 mg de diacetato de etilendiamina en presencia de siliporita activada 4A. Se mantiene la mezcla de reacción bajo agitación y atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se
15 filtra, se concentra y se purifica el producto obtenido por HPLC semi-preparativa eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/H₂/TFA (40-60-0,02%). Se recuperan 14,5 mg del producto buscado.

Espectro de masas

20 1127⁺ = MH⁺

1149⁺ = Mna⁺

Se recupera: Isómero A: 14,5 mg

Isómero B: 17,5 mg.

25 EJEMPLO 2: Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B
(isómero A e isómero B).

30 Se añade bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, hasta la obtención de un pH próximo a 6, 60 µl aproximadamente de ácido acético en una solución que incluye 100 mg del producto obtenido en la Etapa B del Ejemplo anterior, 3 ml de metanol, 32 mg de (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano en presencia de siliporita activada

3A. Se agita durante 5 minutos y se introducen 12 mg de NaBH₃CN. Se mantiene la mezcla de reacción bajo agitación durante 18 horas. Se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el producto obtenido por HPLC semi-preparativa (eluyente CH₃CN, H₂O, TFA 50-50-0,02%).

Peso de isómero A = 11 mg

Peso de isómero B = 14 mg

Espectro de masas

1181,5 MH⁺.

10 **EJEMPLO 3:** Trifluoroacetato de tans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero A e isómero B).

15 Actuando como en el Ejemplo 2 (1S,2S)-(-)-1,2-diamnociiclohexano se obtiene

Isómero A = 7,4 mg

Isómero B = 10,8 mg

Espectro de masas

20 1181,5 = MH⁺

EJEMPLO 4: Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-(S)-aminopropil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero A e isómero B).

Actuando como en el Ejemplo 1 se obtiene:

Isómero A: 13 mg

Isómero B: 10 mg

30 **EJEMPLO 5:** Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B

ETAPA A: 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil]-carbonil]-

L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Actuando como en el Ejemplo 1 Etapa A, se obtiene el producto buscado.

5 Espectro de masas 1124 = MNa+.

ETAPA B: 1-[4-oxo-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

10 Actuando como en el Ejemplo 1 Etapa B se obtiene el producto buscado.

 Espectro de masas 1106,6 = MNa+

 1090,8 = MH+

ETAPA C: Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

20 Actuando como en el Ejemplo 1 Etapa C a partir de 150 mg del producto de la Etapa B y de 51,4 mg de (1S,2S)-1,2-diaminociclohexano se obtienen 165 mg de producto en bruto que se purifica por HPLC semi-preparativa (columna KROMASIL C18) (eluyente: CH₃CN-H₂O-TFA 45-55-0,1).

 Se obtiene: Isómero A 10,8 mg

 Isómero B 5,2 mg.

 Espectro de masas: 1204 = MNa+

25 1182 = MHa+

EJEMPLO 6: Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-aminoetil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

30 ETAPA A: 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

 Se agita durante 5 minutos a 20°C una suspensión que

incluye 2 g de ácido 4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-benzoico en 30 ml de DMF y 30 ml de dioxano y se añaden a 0/±5°C 1,55 ml de tributilamina y 7,74 ml de cloroformiato de isobutilo. Se agita durante 3 minutos a 5 0/±5°C y seguidamente 3 horas a temperatura ambiente. Se introducen 4,53 g de núcleo de desoximulundocandina obtenida como en la Preparación 1. Se agita durante 16 horas a 20°C. Se concentra hasta sequedad. Se recupera en éter etílico. Se filtra con succión y se lava con éter 10 etílico. Se seca. SE obtienen 7,8 g de producto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-agua 86-13-1. Se obtienen 2,51 g de producto buscado.

ETAPA B: 1-[4-oxo-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Actuando como en la Etapa B del Ejemplo 1 se obtiene el producto buscado.

ETAPA C: 1-[4-[(2-aminoetil)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Actuando como en el Ejemplo 1, Etapa C, a partir del producto de la Etapa anterior y de diacetato de 25 etilendiamina, se obtiene el producto buscado.

Isómero A peso = 8 mg

Isómero B peso = 9 mg.

EJEMPLO 7: Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Actuando como en el Ejemplo 1, a partir del producto de la Etapa B del Ejemplo 5, (50 mg) y de (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano (15,6 mg) se obtiene el producto

buscado.

Isómero A = 4 mg

Isómero B = 6,5 mg

EJEMPLO 8: Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina **B** (isómero A e Isómero B).

Actuando como en el Ejemplo 1 Etapa C a partir del producto de la Etapa B del Ejemplo 5 (50 mg) y de (1R,2R)-1,2-diaminociclohexano (15,6 mg) se obtiene el producto buscado.

Isómero A = 8,8 mg

Isómero B = 10,6 mg.

EJEMPLO: Composición farmacéutica:

Se preparan comprimidos que incluyen:

- Producto del ejemplo 1 150 mg
- Excipiente, c.s.p. 1 g

(Detalle del excipiente: almidón, talco y estearato de magnesio).

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

A - Inhibición de glucano-sintasa de Candida albicans.

Se purifican membranas de Candida albicans según el procedimiento descrito por Tang et al., Antimicrob. Agents Chemother 35, 99-103, 1991. Se incuban 22,5 µg de proteínas membranarias en una mezcla de 14C-UDP-glucosa 2 mM (actividad específica = 0,34 mCi./mmol), 50 µg de ^a-amilasa, ditioneitol (DTT) 1 mM, EDTA 1 mM, NaF 100 mM, GTP-γ-S 7 µM, sacarosa 1 M y DE-Tris-HCl 50 mM (pH 7,8) en un volumen de 100 µl. El medio se incubaba a 25°C durante 1 hora y la reacción se termina mediante la adición de TCA a una concentración final de 5%. La mezcla de reacción se transfiere sobre un filtro de fibra de vidrio pre-humidificado. El filtro se lava, se seca y se hace un

recuento de su radioactividad.

La mulundocandina se utiliza como testigo positivo.

El testigo del vehículo se efectúa con la misma cantidad de DMSO al 1%. Los resultados obtenidos muestran
5 que los productos de la invención presentan en este ensayo una buena actividad, en particular los productos del Ejemplo 1.

B - Actividad sobre la enzima de *Aspergillus fumigatus*.

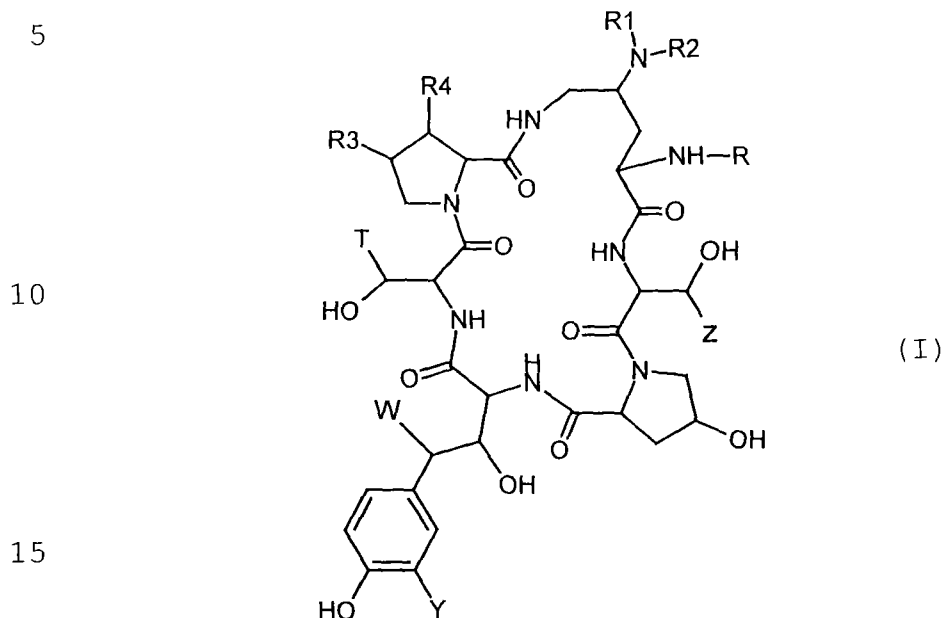
10 La enzima se prepara según el procedimiento de Beaulieu et al. (Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994).

El protocolo utilizado es igual al protocolo descrito anteriormente para la enzima de *Candida albicans* con la
15 excepción de que no se utiliza ditiotreitól en la mezcla de reacción.

Los productos presentan en este ensayo una buena actividad.

REIVINDICACIONES

1. En todas las formas de isómeros posibles, así como sus mezclas, los compuestos de fórmula (I):



en los cuales

o bien R_1 y R_2 iguales o diferentes uno del otro representan un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono lineal, ramificado o cíclico, eventualmente interrumpido por un átomo de oxígeno y eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical OH, un radical



siendo a y b iguales o diferentes uno del otro y representando un átomo de hidrógeno un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, pudiendo formar eventualmente a y b con el átomo de nitrógeno un heterociclo que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos complementarios,

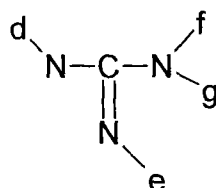
o bien R_1 forma con el átomo de carbono endocíclico

que lo porta el radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$, un enlace doble o bien R_2

representa un radical XRa , representando X un átomo de
 5 oxígeno o un radical NH o N-alquilo que incluye hasta 8
 átomos de carbono y Ra representa un átomo de hidrógeno, un
 radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que incluye
 hasta 8 átomos de carbono eventualmente sustituido con uno
 o varios átomos de halógenos, con uno o varios radicales
 10 OH, CO_2H , CO_2alq ,

con un radical $\begin{array}{c} \text{a'} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{b'} \end{array}$

15 representando a' y b' un átomo de hidrógeno, un radical
 alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, pudiendo
 formar a' y b' un heterociclo que incluye eventualmente uno
 o varios heteroátomos complementarios y/o por un
 20 heterociclo que incluye uno o varios heteroátomos, o R_2
 representa un radical



25 en el que d, e, f y g representan un átomo de hidrógeno o
 un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, f
 y g pueden representar además un radical acilo que incluye
 30 hasta 8 átomos de carbono, e y f pueden formar igualmente
 un ciclo que incluye eventualmente uno o varios
 heteroátomos,

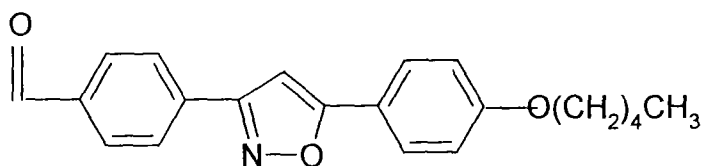
R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo
 o hidroxilo,

35 R_4 representa un átomo de hidrógeno un radical

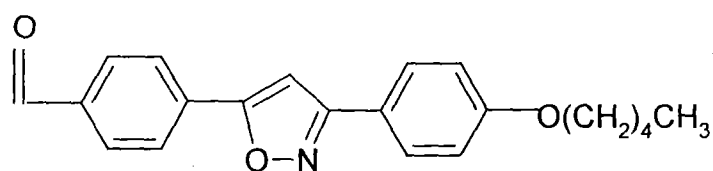
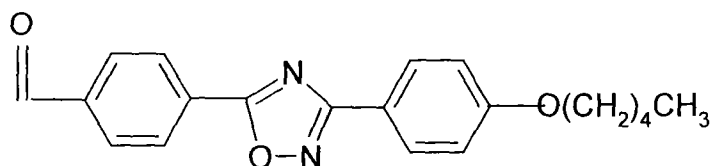
hidroxilo,

R representa un radical escogido entre los radicales siguientes:

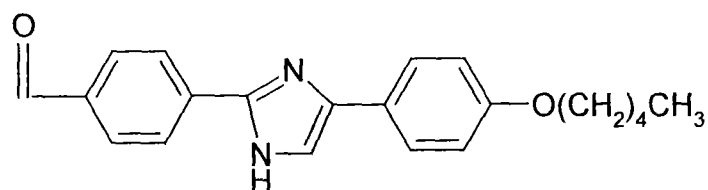
5



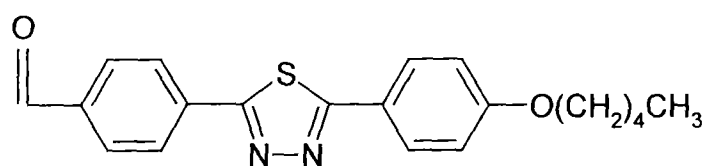
10



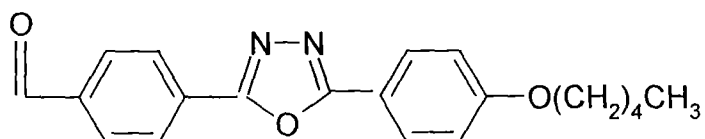
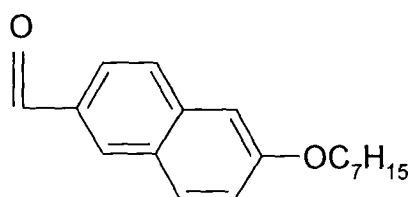
15



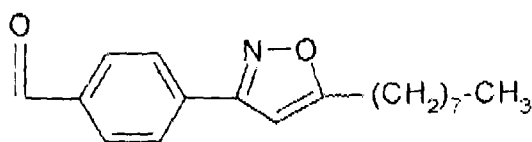
20



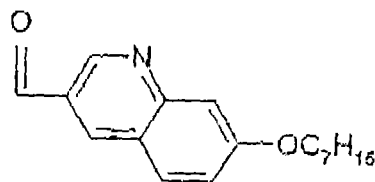
25



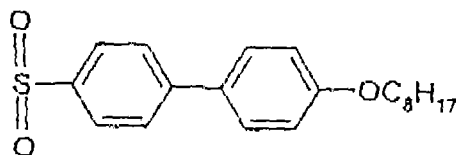
5



10



15



20

T representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical CH_2CONH_2 , ^{DS} $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ o $(\text{CH}_2)_2\text{Nalq}^+\text{X}^-$, siendo X un átomo de halógeno y alq un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono,

25

Y representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un átomo de halógeno o un radical OSO_3H o una de las sales de este radical,

W representa un átomo de hidrógeno o un radical OH,

Z representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

así como las sales por adición de ácidos de los productos de fórmula (I).

30

2. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1, en los que T representa un átomo de hidrógeno.

35

3. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 ó 2, en los que W representa un átomo de hidrógeno.

4. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que Z representa un radical metilo.

40

5. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que Y representa un átomo de hidrógeno.

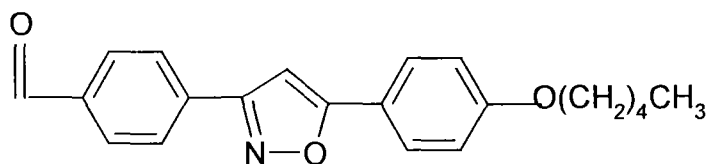
6. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R_3 representa un radical metilo.

45

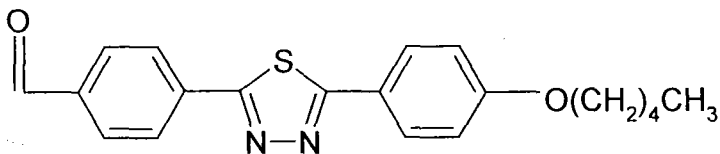
7. Los compuestos de fórmula definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R_4 representa un radical hidroxilo.

8. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R representa un radical

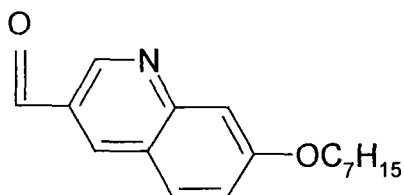
5



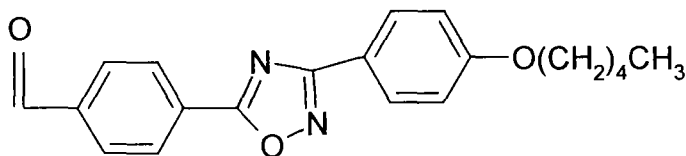
10



15

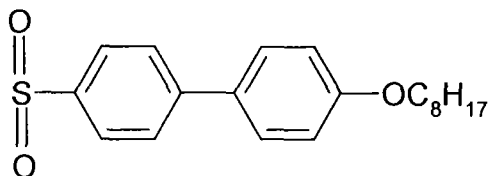


20



25 o un radical

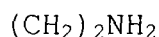
30



9. Los compuestos de fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R₁ representa un radical de hidrógeno.

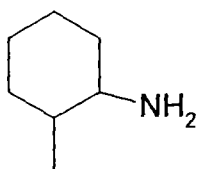
10. Los compuestos de fórmula definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R₂

representa un radical



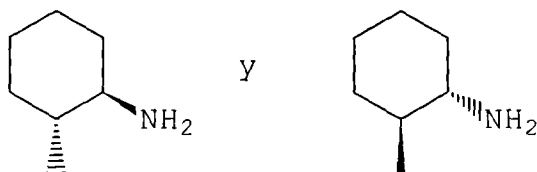
11. Los compuestos de fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R_2 representa un radical

10



y particularmente los radicales

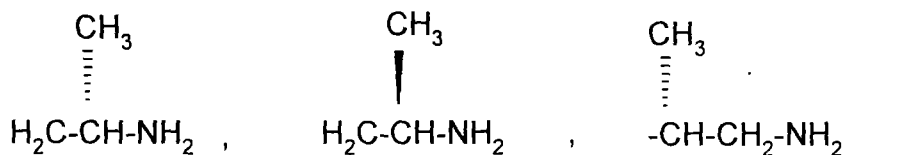
15



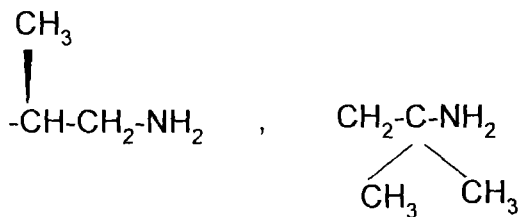
20

12. Los compuestos de fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R_2 representa un radical

25



30



13. Los compuestos de fórmula I definidos en la reivindicación 1, cuyos nombres son los siguientes:

35

- Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-aminoetil)-amino]-N2-

[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-
carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-
L-serina-equinocandina B,

5 - Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-
amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentniloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-
fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-
treonina]-5-L-serina-equinocandina B,

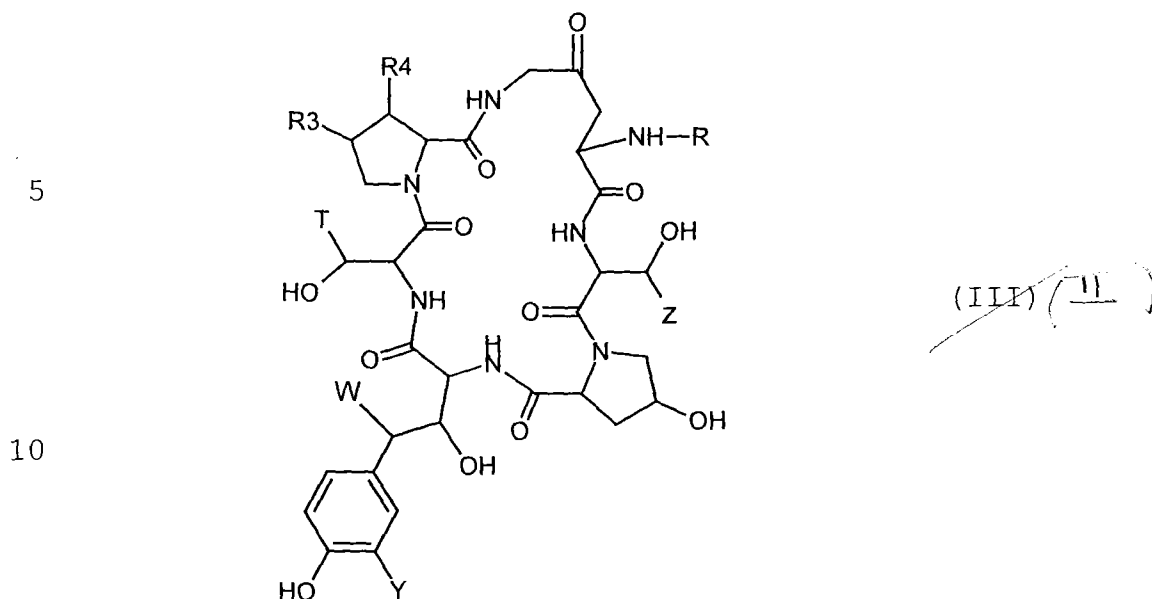
10 - Trifluoroacetato de 1-[4-[(2(S)-aminopropil)-amino]-
N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-
carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-
L-serina-equinocandina B,

15 - Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-aminoetil)amino]-N2-
[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-
carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-
L-serina-equinocandina B,

20 - Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-
amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-
il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-
treonina]-5-L-serina-equinocandina B,

25 - Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-
amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-
il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-
treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

25 14. Procedimiento de preparación de compuestos de
fórmula (I) definidos en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se somete un
compuesto de fórmula (II)



15 en la que R, R₃, R₄, T, Y, W y Z conservan su significado anterior, a la acción de una amina o un derivado de amina

susceptible de introducir el radical en $\begin{matrix} R1 \\ N \\ R2 \end{matrix}$ el que R₁ y

20 R₂ conservan su significado anterior y, si se desea, a la acción de un agente reductor y/o un agente de funcionalización de la amina y/o un ácido para formar la sal del producto obtenido y/o un agente de separación de los diferentes isómeros obtenidos, y se obtiene así el

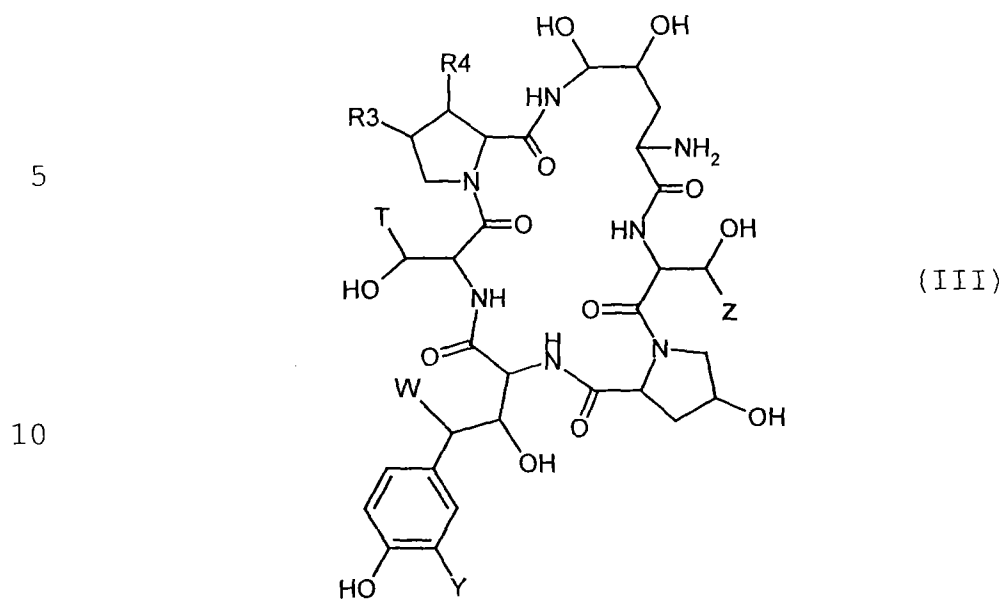
25 compuesto de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1.

15* Como productos químicos nuevos, los compuestos de fórmula (II) definidos en la reivindicación 14.

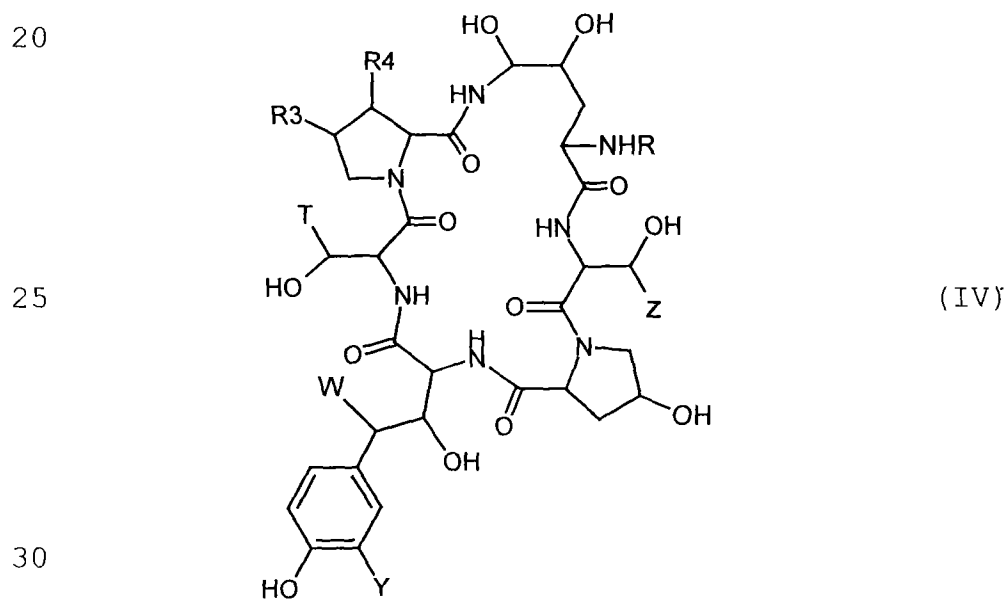
16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (III)

30

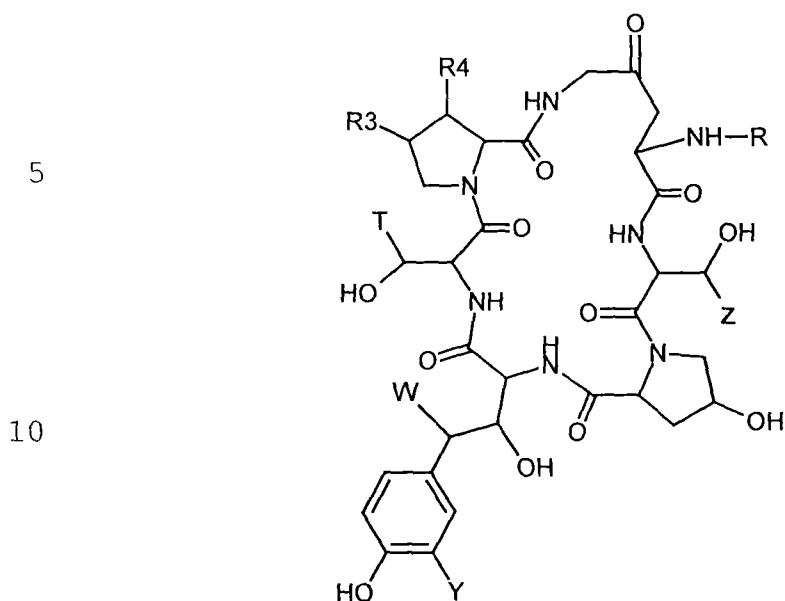
Análogo 22 (reivindicación 14)



15 en la que los diferentes sustituyentes conservan su significado precedente, a la acción de un agente capaz de sustituir NH₂ con NHR, conservando R su significado precedente, para obtener el compuesto de fórmula (IV)



que se somete a la acción de yoduro de trimetilsililo para obtener el compuesto de fórmula (II) correspondiente



(IV) ?
Formula I

15 17. Como productos químicos nuevos, los compuestos de fórmula III y IV definidos en la reivindicación 16.

18. Como compuestos antifúngicos, los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, así como sus sales por adición de ácidos.

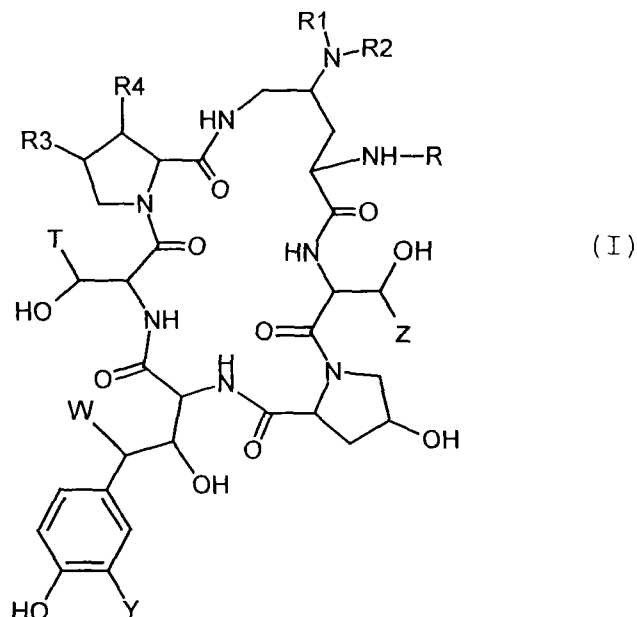
20

19. Las composiciones farmacéuticas que incluyen como medicamento al menos un compuesto de fórmula (I) definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, así como sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

25

RESUMEN

La invención tiene por objeto compuestos de fórmula (I):



en los cuales

o bien R_1 y $R_2 = H, OH$, alquilo eventualmente sustituido,

o bien NR_1 forma con el átomo de carbono que porta NR_1R_2 un enlace doble y R_2 es XRa , en donde X es O, NH o N -alquilo y Ra es H , alquilo eventualmente sustituido,

o R_2 es $e-N=C(-N-d)-N(f)-g$

- $R_3 = H, OH$ o CH_3

- $R_4 = H$ o OH

- $R =$ cadena que incluye hasta 30 átomos de carbono, que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos y uno o varios heterociclos,

- $T = H, CH_3, CH_2CONH_2, CH_2C\equiv N, (CH_2)_2NH_2, (CH_2)_2Nalq^+X^-$

- $Y = H, OH$, halógeno o OSO_3H

- $W = H$ o OH

- $Z = H$ o CH_3 .

Los productos presentan propiedades antifúngicas.

Nota
Los folios
39-40 Tarjetas archivo Propietarios
41-46 " " Temático,
fueron retirados para archivar.
Julio 26, 2000

Se retiraron folios 47 a 50 correspondientes
al extracto para publicación.

202041
21 marzo /02

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Alain CORBIER

Dirección y Domicilio: 2, Square du Cedre F-91370 Verrieres
Le Buisson, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

2. Nombre del inventor:

Patrick FAUVEAU

Dirección y Domicilio: 40 Avenue Camille Desmoulins F-93190
Livry Gargan, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

3. Nombre del inventor:

Nathalie PIETRE-DISCHAMP

Dirección y Domicilio: 48, Chemin Moque Bouteille F-94490
Ormesson Sur Marne, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCESA

4. Nombre del inventor:

Laurent SCHIO

Dirección y Domicilio: 24, Allée Charles Magne F-93140
Bondy, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

5. Nombre del inventor:

Pascale VICAT

Dirección y Domicilio: 37, rue des Epinettes F-75017 Paris,
FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

~~CONFIDENTIAL~~

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|----|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | 1 | [] |
| • Nombre e identificación del Inventor | 1 | [] |
| • Título o nombre de la Invención | 1 | [] |
| • Descripción | 10 | [] |
| • Reivindicaciones | 28 | [] |
| • Resumen | 38 | [] |
| • Comprobante de Pago | 9 | [] |

~~IX~~

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

- 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 []

TA[]



responsible

51
X

Fecha: 2025-05-26 12:44

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

[illegible]

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Computador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2000-06-11
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-42902

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 002 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 Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ **NO** ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: 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., 12 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC1181
00 042.902
A 61K 31/195 // 31/33 // 38/08

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 o 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 /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 y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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 TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 26 del 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1181
EXPEDIENTE	00 042.902
IPC	A 61 K 31/195 // 31/33 // 38/08

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 26 del 2000
--	--	---

2000-08-24
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-42902

AUTO 2080

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, como apoderada de la Sociedad 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, requiérsele 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 complementen 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

22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

24 AGO 2000

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA