



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 42904

SOLICITUD

ITE

CI

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA D.C.
CALLE 100 No. 100-100
TEL: (571) 222 1000
FAX: (571) 222 1001
CORREO: SIC@SIC.gov.co
WWW.SIC.GOV.CO

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 DERIVADOS 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 51

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.

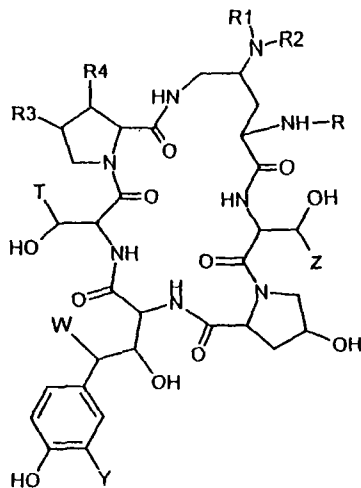
(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

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

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención tiene por objeto , en todas las formas de isómeros posibles, así como sus mezclas, los

compuestos de fórmula (I):



en los cuales

o bien R1: H o CH3 y

R2: ciclohexilo sustituido con una amina, un radical (CH2)b-C≡N

o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo de 3,4 ó 5 átomos de carbono

eventualmente sustituido con una amina,

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

☒

Tarjeta 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 Elena
FIRMA DEL APODERADO

CC.39'779.654 Usaquen

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

09 JUN. 2000

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

R_3 = Hidrógeno, metilo o hidroxilo,

R_4 =Hidrógeno o hidroxilo,

R= representa una cadena lineal, ramificada o cíclica,

T= Hidrógeno, metilo, CH_2CONH_2 , $CH_2 C\equiv N$, un radical $(CH_2)_2$
 NH_2 o $(CH_2)_2 Nalq^+ X^-$ es halógeno y alq alquilo,

Y=Hidrógeno, hidroxilo, Halógeno o $OSO_3 H$

W= H o OH

Z=Ho CH_3

Los compuestos de fórmula (I) 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:

Patrick FAUVEAU

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

Nacionalidad: FRANCES

2. Nombre del inventor:

Stephen HAWSER

Dirección y Domicilio: Via Casa Zamoni 54 Arbizzano Di
Valpolicella 37020 (VR), ITALIA

Nacionalidad: INGLES

3. Nombre del inventor:

Gilles LEBOURG

Dirección y Domicilio: 43, rue de Maison Rouge F-93220
Gagny, FRANCIA

Nacionalidad: FRANCES

4. Nombre del inventor:

Laurent SCHIO

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

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

Hoechst Marion Roussel
SOCIÉTÉ ANONYME À 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
MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

ETRANGÈRES
I (we) the undersigned

Hoechst Marion Roussel
4 JAN 1999

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, compromi-
se, desist, cancel, receive, renounce, accept no-
tifications and appoint attorneys-in-fact in or
out of Court.

Given and signed this

in

By:

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

Kumar GUHA

CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS BOBIGNY LE
000300 22 JAN 99
Vu pour certification matérielle de la signature
de M. VIEILLEFOSSE

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

G. MOURROT

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

Ante el Notario Publico de la (1) del Circuito de esta
Ciudad de Bogota, D.C. Ximena
Castellanos Abondano
C.C. No. 3977332
Usaques y la tarjeta profesional
58236 (C.C.) con
Super Indusma
Ximena Castellanos
Firma del declarante
21 MAR 2000
AUTENTICACION

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

Ante el Notario Publico de la (1) del Circuito de esta
Ciudad de Bogota, D.C. Margarita
Mario Castellanos Abondano
C.C. No. 39779654
Usaques y la tarjeta profesional
70819 (C.C.) con
Margarita Castellanos
Firma del declarante
21 MAR 2000
AUTENTICACION

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

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

PRIORIDAD FRANCESA No., 9907251 FR: 9/ Junio/ 1999

SOLICITADA POR :HOECHST MARION ROUSSEL

DOMICILIO : 1, Terrasse Bellini, Puteaux FRANCIA.

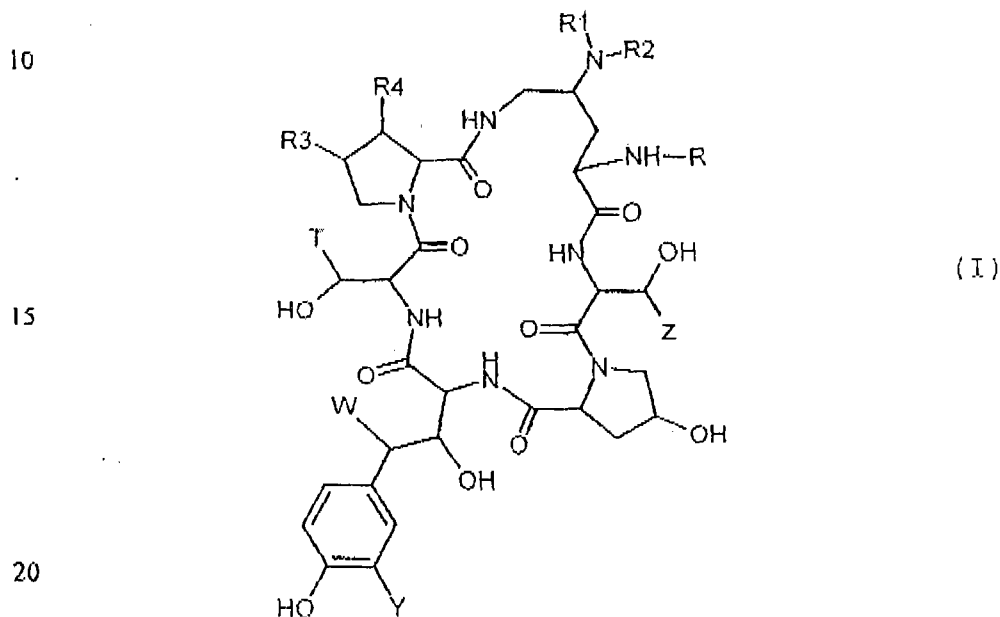
APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

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.

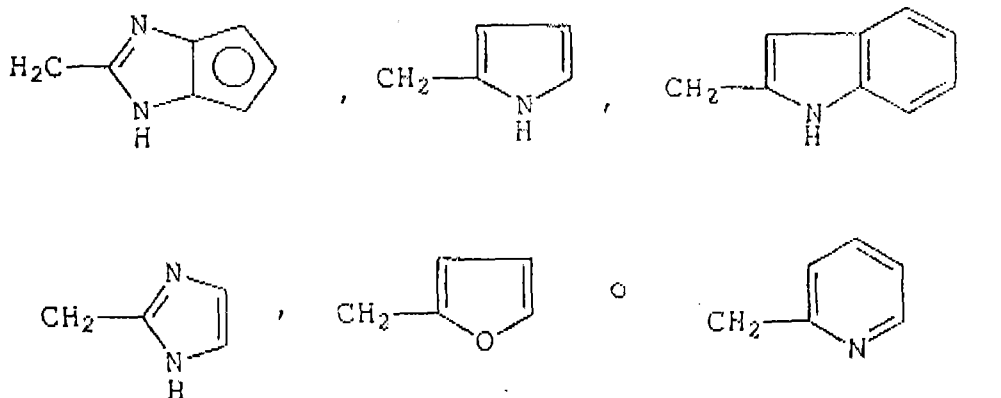
La invención tiene por objeto, en todas las formas de isómeros posibles así como sus mezclas, los compuestos de fórmula (I):



en los cuales

o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

R_2 representa un radical ciclohexilo sustituido con un grupo amino, un radical $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, un radical $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}_2$, un radical



un radical $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, un radical $-(\text{CH}_2)_a\text{OH}$, representando a un número entero comprendido entre 1 y 8, un radical $(\text{CH}_2)_b-\text{C}\equiv\text{N}$, representando b un número entero comprendido entre 1 y 8, un radical $\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, un radical
5 $(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCOCF}_3$, un radical $\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, representando d un número entero comprendido entre 1 y 8

o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo de 3, 4 ó 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo amino,

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

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo,

R representa una cadena lineal o ramificada o cíclica
15 que incluye hasta 30 átomos de carbono, que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos, uno o varios heterociclos o un radical acilo lineal, ramificado o cíclico que incluye hasta 30 átomos de carbono, que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios
20 heterociclos,

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,

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 ,

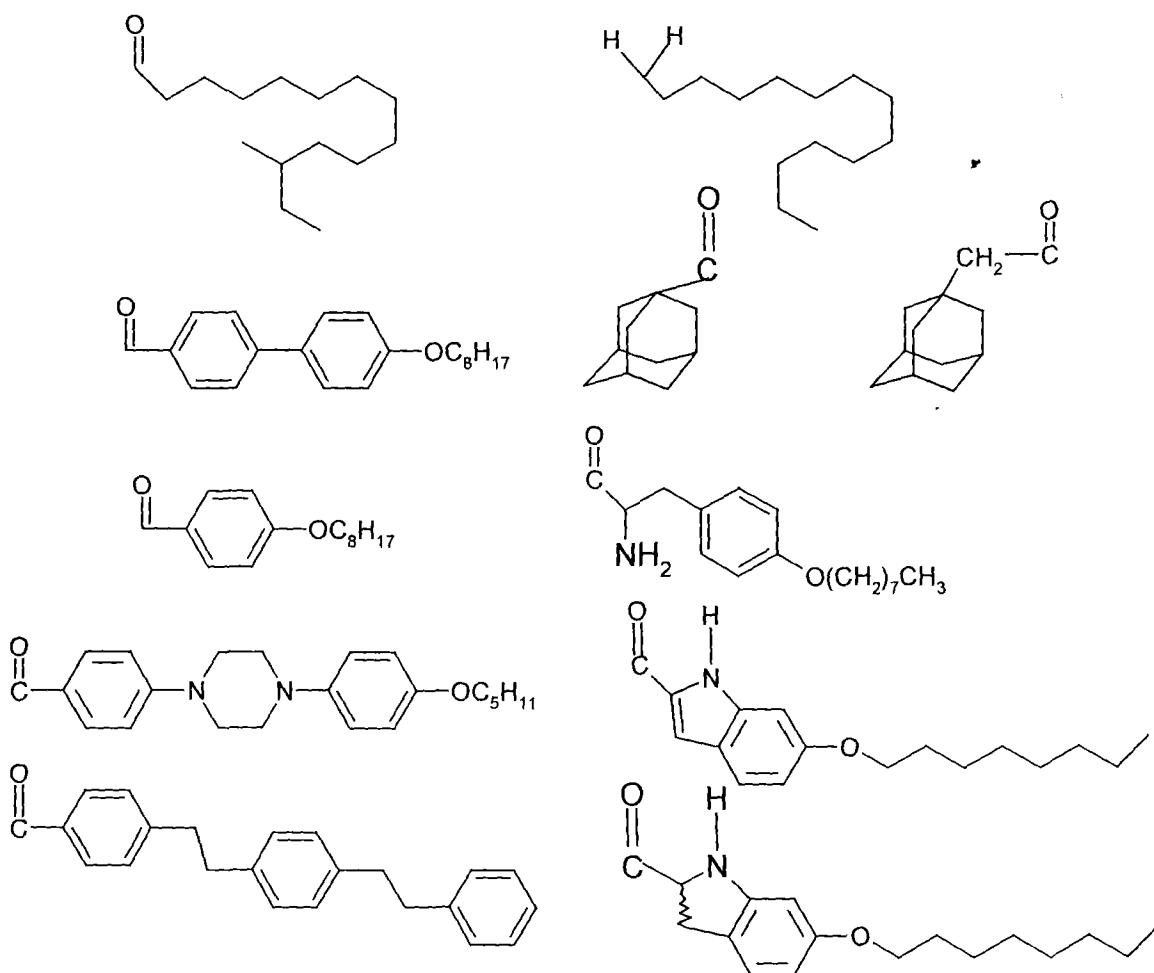
Z representa un átomo de hidrógeno o un radical
30 metilo,

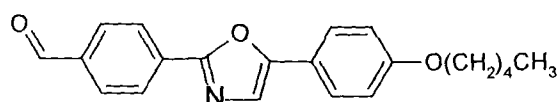
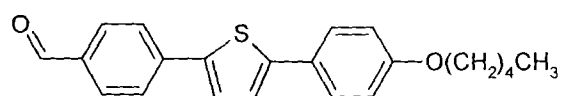
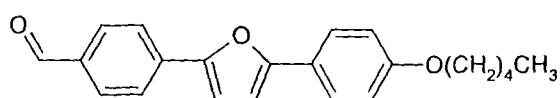
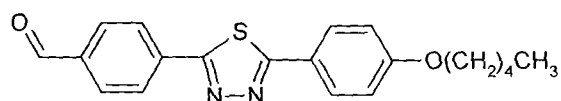
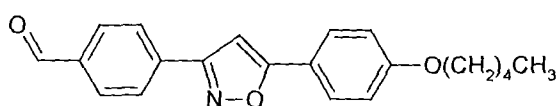
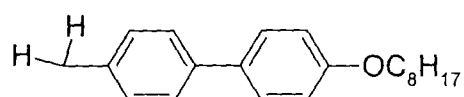
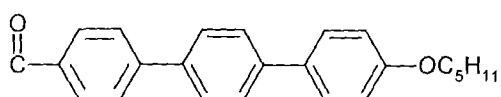
así como las sales por adición de ácidos de los productos de fórmula (I).

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 etano-sulfónicos, arilsulfónicos tales como ácidos benceno- o paratolueno-sulfónicos.

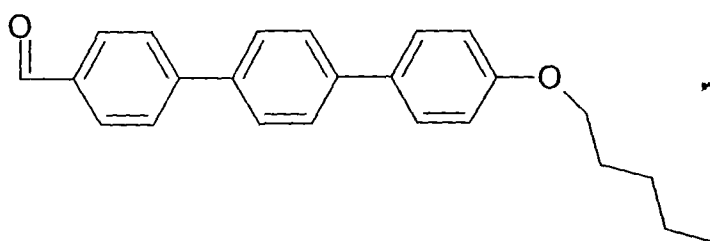
Entre los compuestos preferidos de la invención, se pueden citar muy particularmente los compuestos de fórmula (I) en los que T representa un átomo de hidrógeno, aquellos en los que W representa un átomo de hidrógeno, aquellos en los que Z representa un radical metilo, aquellos en los que Y representa un átomo de hidrógeno, aquellos en los que R_3 representa un radical metilo, aquellos en los que R_4 representa un radical hidroxilo y aquellos en los que R representa un radical





La invención tiene muy especialmente por objeto compuestos de fórmula (I) en los que R representa una cadena

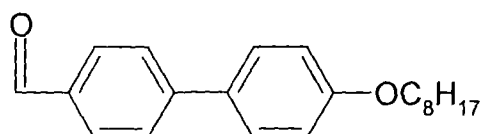
5



10

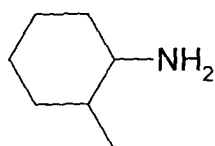
o una cadena

15



Entre los compuestos preferidos de la invención, se pueden citar muy particularmente los compuestos de fórmula (I) en los que R₁ es un átomo de hidrógeno, aquellos en los que R₂ es un radical

20

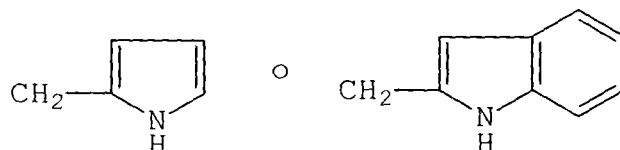


aquellos en los que R_2 es un radical $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{NH}_2$,

10 un radical $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o un radical $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{| \text{C}}}-\text{NH}_2$ o

incluso aquellos en los que R_2 es un radical

15



La invención tiene muy especialmente por objeto
20 compuestos de fórmula (I), cuya preparación se proporciona
con posterioridad en la parte experimental y,
particularmente, los productos de los ejemplos 2 y 3.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados
30 como medicamentos en un ser humano o un animal, para luchar
particularmente contra candidosis invasiva del
inmunodeprimido, candidosis digestiva, urinarias, vaginales
o cutáneas, criptococosis, por ejemplo, criptococosis
neuromeningeas, pulmonares o cutáneas, aspergilosis
35 broncopulmonares y pulmonares y aspergilosis invasivas del
inmunodeprimido.

Los compuestos de la invención puede ser utilizados
igualmente en la prevención de afecciones micóticas en
sujetos con depresión inmune congénita o adquirida.

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

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

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

10 La invención tiene muy particularmente por objeto composiciones farmacéuticas que incluyen como principio 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,
15 rectal, parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, pero las vías preferidas son las vías oral y parenteral.

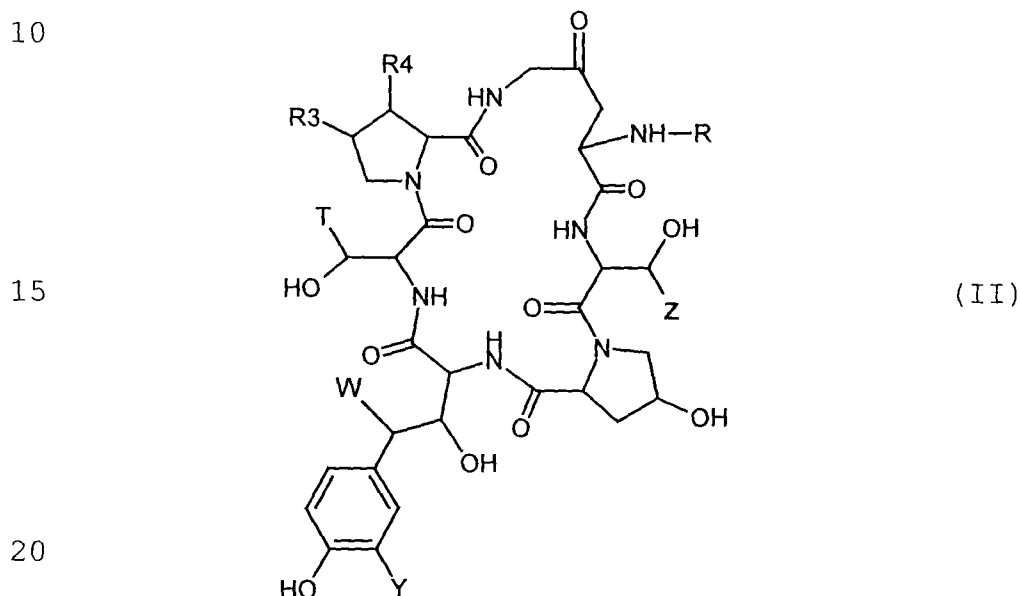
Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana
20 como, por ejemplo, comprimidos simple o en grageas, cápsulas, granulados, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos habituales. El o los principios activos pueden ser incorporados a excipientes habitualmente empleados en estas
25 composiciones farmacéuticas tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, materias grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y
30 conservantes.

Estas composiciones se pueden presentar igualmente en forma de un polvo destinado a ser disuelto de forma extemporánea en un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril apirógena.

35 La dosis administrada es variable según la afección

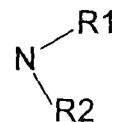
tratada, el sujeto de que se trate, la vía de administración y el producto considerado. Puede estar comprendida, por ejemplo, entre 50 mg y 1 g por día por vía oral o parenteral, en un adulto, para los productos de los ejemplos 2 y 3.

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



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

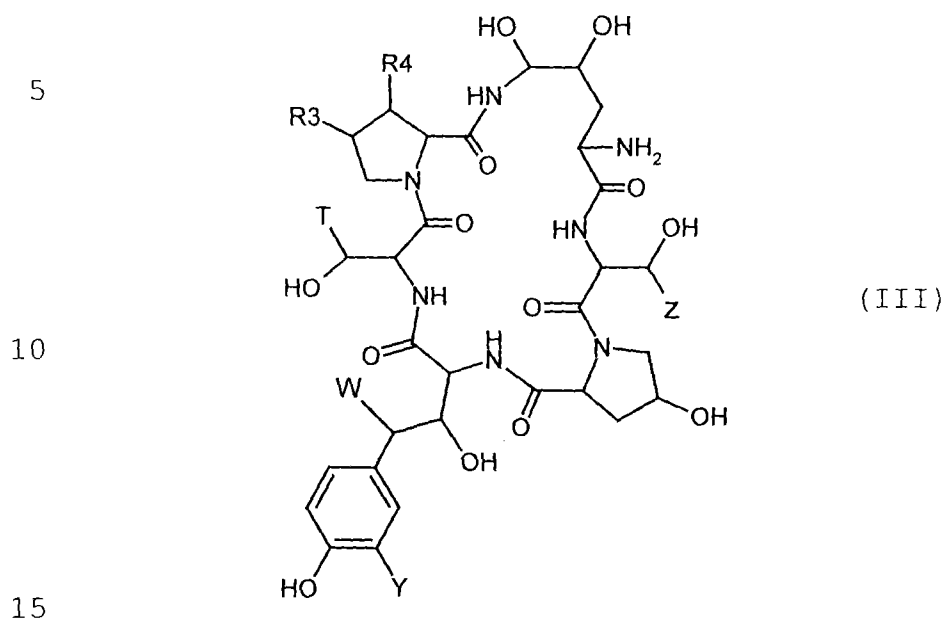
25 de amina susceptible de introducir el radical



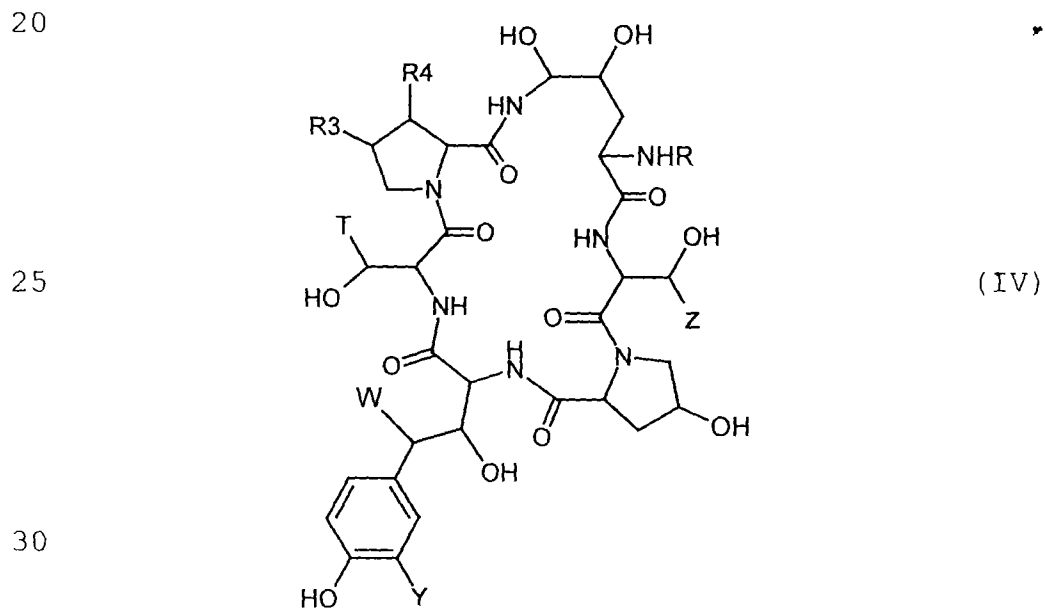
en el que R₁ y R₂ conservan su significado anterior y, si se desea, a la acción de un agente reductor y/o un agente de funcionalización de amina y/o un ácido, para formar la sal del producto obtenido, y/o un agente de separación de los diferentes isómeros obtenidos, obteniéndose así el compuesto de fórmula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

Los compuestos de fórmula (II) descritos y reivindicados en la solicitud de invención WO 99 29716

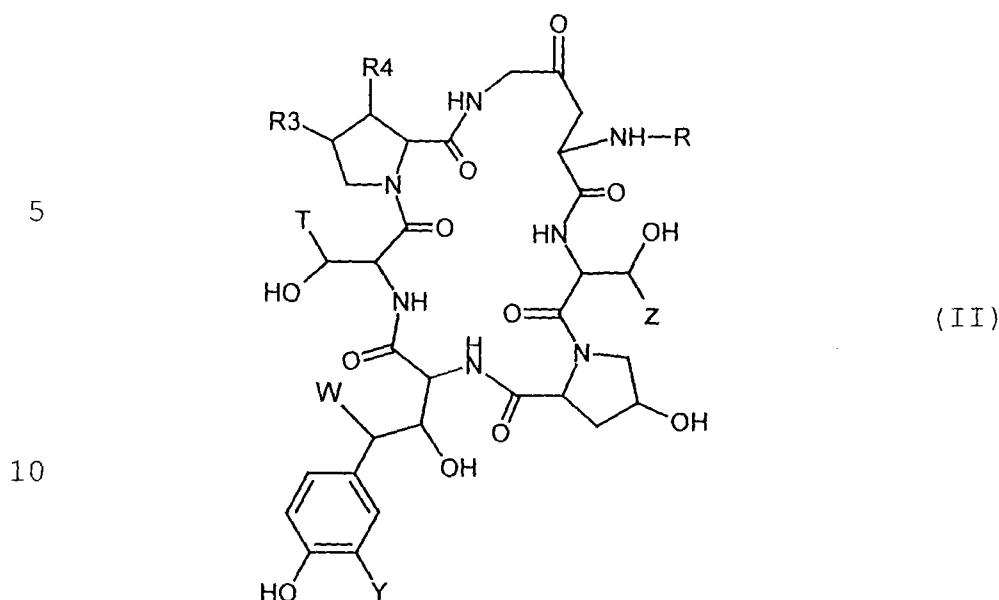
pueden ser preparados según un procedimiento caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (III)



en la cual 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



15 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 DMSO. Se vierte esta solución en una suspensión que incluye
 20 120 g de Actinoplanos utahensis FH2264 en 870 ml de un tampón 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 reúnen los líquidos de lavado y el filtrado. Se
 25 cromatografía el producto obtenido sobre una resina DIAION HP 20. Se obtiene un producto que se utiliza posteriormente como tal.

EJEMPLO 1: Trifluoroacetato de 1-[4-(((2S)-2-amino-2-metiletil)-amino)-N2-[[4'-(octiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinoandina B (isómero A e isómero B).

30

EtapA A: 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N2-[[4'-(octiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

1- Preparación del éster

Se añaden 632 mg de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol y 695 mg de N,N'-diciclohexilcarbodiimida a 1 g de ácido 4'-octiloxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico en 22 ml de tetrahidrofurano, se agita 22 horas a temperatura ambiente, se filtra, se eliminan los disolventes bajo presión reducida, se recupera el residuo en éter, se agita a 35°C aproximadamente, se filtra y se evapora el disolvente, se seca y se recuperan 1,46 g de producto esperado, utilizado como tal.

2- Acoplamiento

Se introducen 677 mg de "núcleo" de desoximulundocandina obtenido en la Preparación 1 en 16 ml de DMF. Se agita la solución obtenida durante 5 minutos y se añaden 793 mg de 4'-(octiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de pentafluorofenilo anteriormente obtenido. Se mantiene la mezcla de reacción bajo agitación en atmósfera denitrógeno durante 24 horas. Se filtra y se concentra. Se recupera el residuo en éter, se tritura, se mantiene 25 minutos bajo agitación, se filtra con succión, se lava con éter etílico, se cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla de cloruro de metileno, metanol y agua (86/13/1) y seguidamente (80/20/1). Se obtiene así el producto buscado. Rendimiento 73%.

Etapa B: 1-[N2-[[4'-(octiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il]-carbonil]-4-oxo-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

Se añaden 311 µl de yoduro de trimetilsililo en una suspensión que incluye 809 mg de producto de la Etapa A y 19 ml de acetonitrilo. Se mantiene la mezcla de reacción bajo agitación durante 15 minutos a 60°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Se vierte la mezcla en una solución saturada de tiosulfato de sodio. Se evapora y cromatografía sobre sílice el residuo obtenido, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-agua 86/13/1. Se obtiene el

producto buscado. Rendimiento 55%.

Etapa C: Trifluoroacetato de 1-[4-(((2S)-2-amino-2-metiletil)amino)-N2-[[4'-(octiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero A e isómero B).

Se agita algunos minutos a 20°C una solución que incluye 62,5 mg de (S)-(-)-dihidrocloruro de diaminopropano, 2,25 ml de metanol y trietilamina para obtener un pH de 6, algunos granos de siliporita activada y 150 mg del producto de la Etapa anterior. Se introducen 6 mg de NaBH₃CN. Se agita durante 15 horas a 20°C y se obtienen, después de purificación por HPLC semi-preparativa (eluyente: CH₃CN-H₂O-TFA (50-50-0,02), 11,5 mg de isómero A y 13 mg de isómero B.

EJEMPLO 2: Trifluoroacetato de 1-[4-[[1H-bencimidazol-2-il)-metil)-amino]-N2-[[4''-(pentiloxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero B).

Actuando como anteriormente a partir del núcleo de desoximulundocandina obtenido en la preparación 1 y obteniendo como producto intermedio 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N2-[[4''-(pentiloxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il]carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B y el derivado 4-oxo correspondiente, se obtiene el producto buscado. Isómero A = 7,4 mg, isómero B = 1,2 mg.

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

Actuando como anteriormente, a partir de 166 mg del derivado 4-oxo anteriormente preparado y 78 mg de (1R,2R)-

1,2-diaminociclohexano, se obtienen 462 mg de producto en bruto que se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno, metanol, H₂ y ácido acético 86/13/2/1. Se obtienen 100 mg de producto que se purifica
5 por HPLC semi-preparativa y nuevamente con la mezcla CH₃CN/CH₂O/TFA = 50/50/0,1. Se obtienen 55 mg del isómero A y 5,2 mg del isómero B.

EJEMPLO 4: Trifluoroacetato de 1-[4-[(2(S)-aminopropil)-amino]-N2-[[4'-(pentiloxi)-[1,1':4',1'-terfenil]-4-il]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero A).

Actuando como anteriormente, se obtiene el producto buscado.

15 **EJEMPLO: Composición farmacéutica:**

Se preparan comprimidos que contienen:

- Producto del ejemplo 3 isómero A 150 mg

- Excipiente c.s.p. 1 g

(Detalle del excipiente: almidón, talco y estearato de
20 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
25 Chemother 35, 99-103, 1991. SE incuban 22,5 µg de proteínas membranarias en una mezcla 2 mM de 14C-UDP-glucosa (actividad específica = 0,34 mCi/mmol, 50 µg de α-amilasa, ditiotreitól (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
30 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 es transferida sobre un filtro de fibra de vidrio pre-humidificado. El filtro se lava, se seca y se cuenta su

radioactividad.

La muludocandina se utiliza como testigo positivo.

El testigo del vehículo se efectúa con la misma cantidad de 1% de DMSO. Los resultados obtenidos muestran
5 que los productos de la invención presentan sobre este ensayo una buena actividad, en particular, los productos del Ejemplo 3 isómero A.

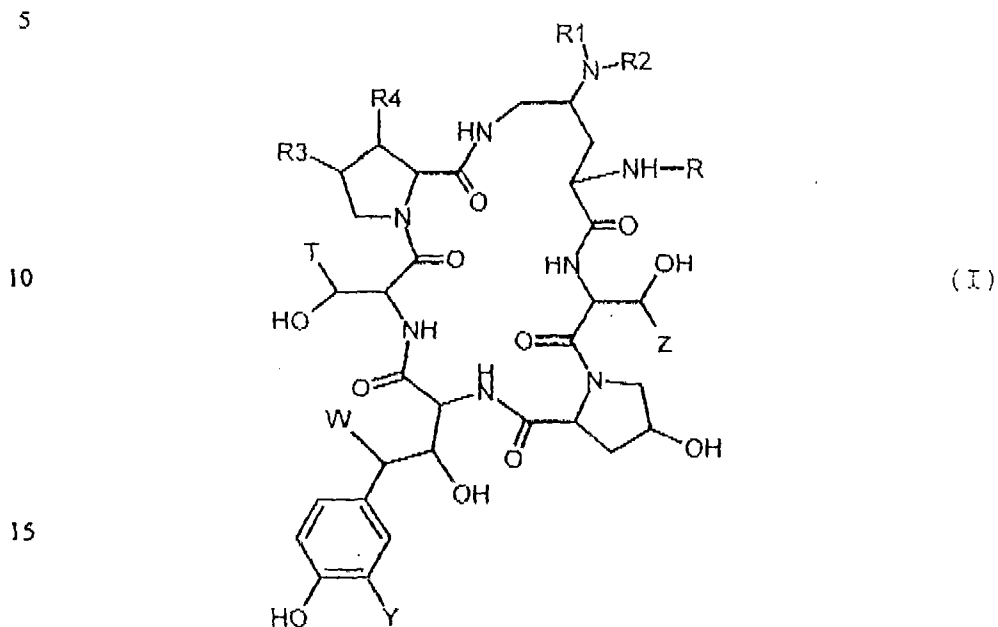
B - actividad sobre la enzima de *Aspergillus fumigatus*

La enzima se prepara según el procedimiento de
10 Beaulieu et al. (Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994). El protocolo utilizado es igual al protocolo anteriormente descrito para la enzima de *Candida albicans*, con la excepción de que no se utiliza ditiotreitól en la mezcla de reacción.

15 Los productos presentan una buena actividad en este ensayo.

REIVINDICACIONES

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

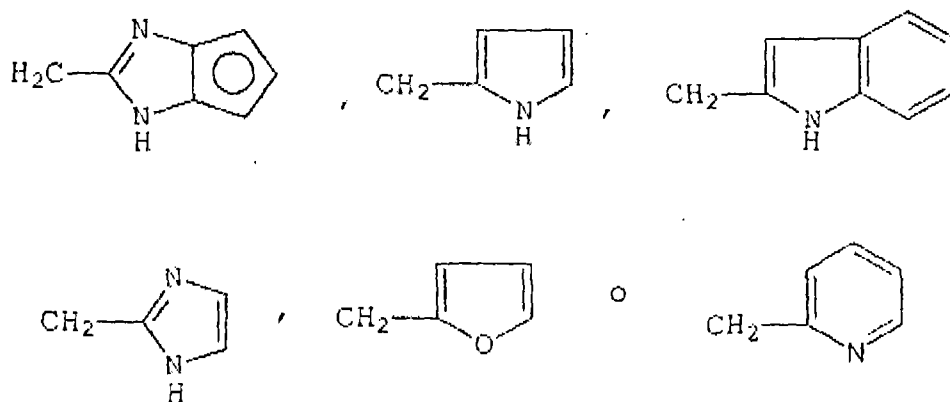


en los cuales

o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radi-

20 cal metilo,

R_2 representa un radical ciclohexilo sustituido con un grupo amino, un radical $CH_2CH_2NHCH_3$, un radical $CH_2CHCH_3NH_2$, un radical



25

un radical $CHCH_3CH_2NH_2$, un radical $-(CH_2)_aOH$, representando a un número entero comprendido entre 1 y 8, un radical

$(\text{CH}_2)_b\text{-C}\equiv\text{N}$, representando b un número entero comprendido entre 1 y 8, un radical $\text{CHCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, un radical $(\text{CH}_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCOCF}_3$, un radical $\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, representando d un número entero comprendido entre 1 y 8,

5 o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo de 3, 4 ó 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo amino,

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

10 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo,

R representa una cadena lineal o ramificada o cíclica que incluye hasta 30 átomos de carbono, que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos, uno o varios
15 heterociclos o un radical acilo lineal, ramificado o cíclico que incluye hasta 30 átomos de carbono, que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos y/o uno o varios heterociclos,

T representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo,
20 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
25 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
30 de fórmula (I).

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

3. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la

reivindicación 1 ó 2, en los que W representa un átomo de hidrógeno.

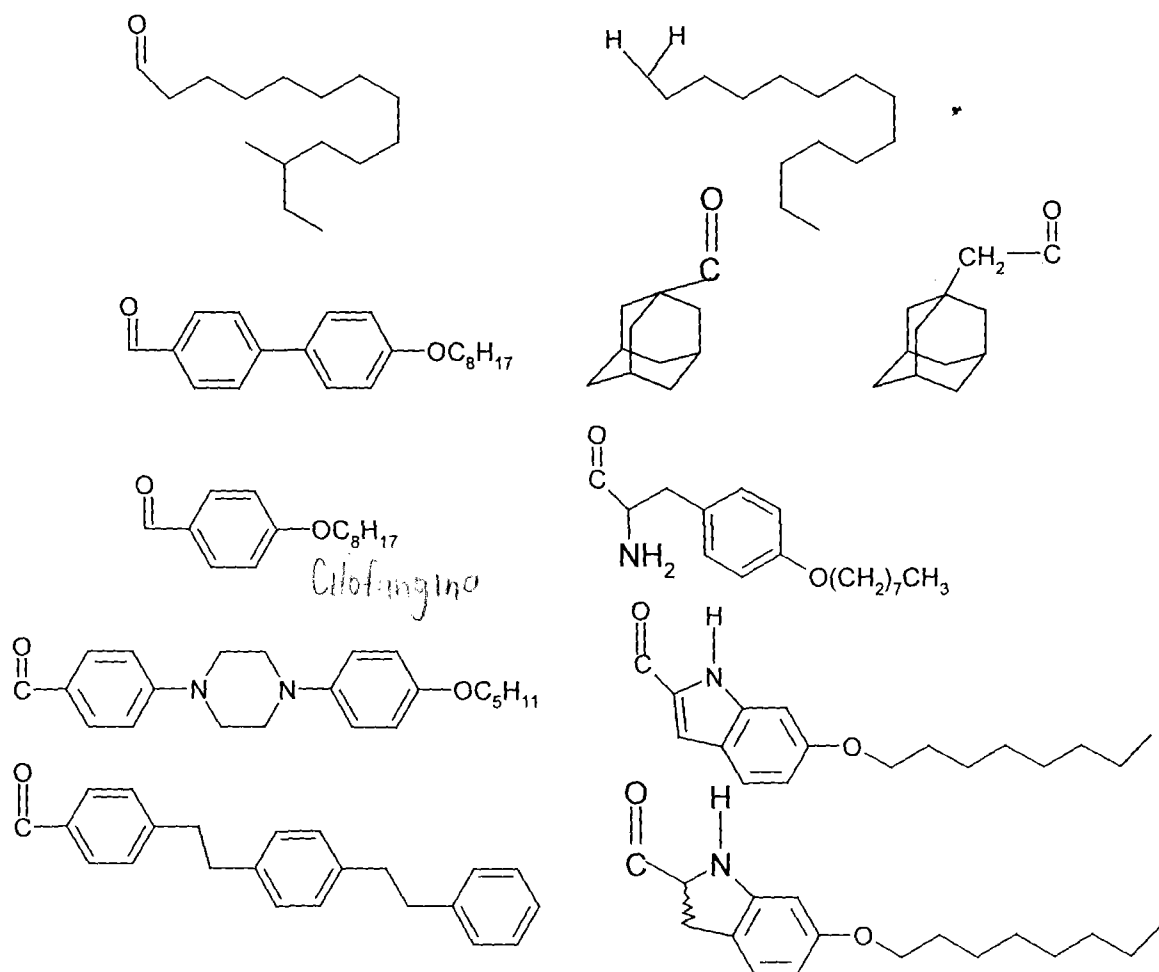
4. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que Z representa un radical metilo.

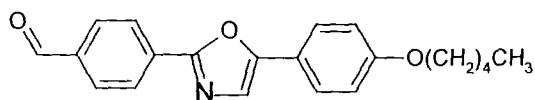
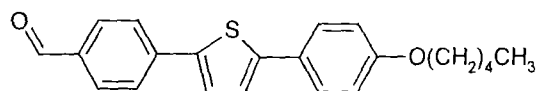
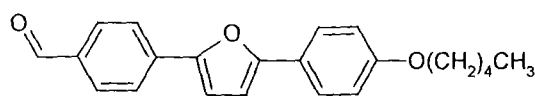
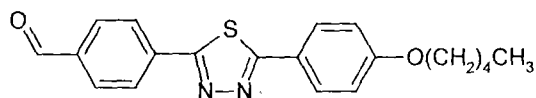
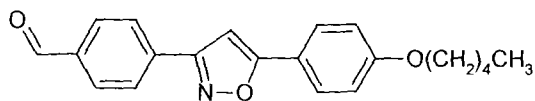
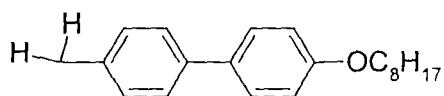
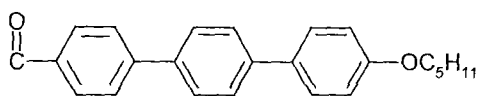
5. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que Y representa un átomo de hidrógeno.

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.

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

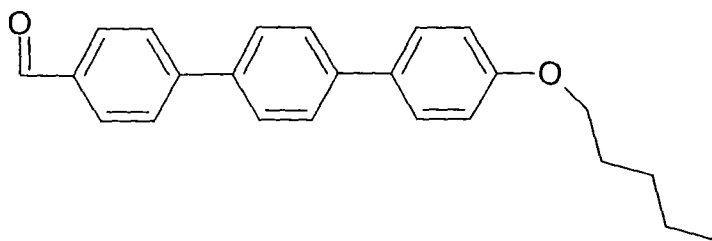
8. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R representa un radical





9. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 8, en los que R representa una cadena

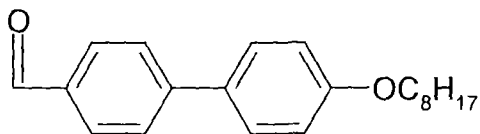
5



10

10. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 8, en los que R representa una cadena

15



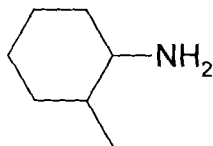
11. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que R₁ es un átomo de hidrógeno.

20

12. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una

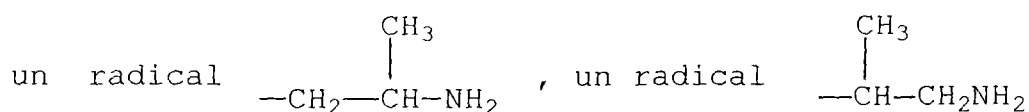
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R₂ es un radical

5

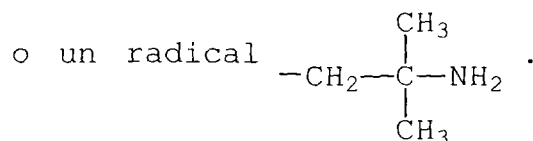


10

13. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R₂ es

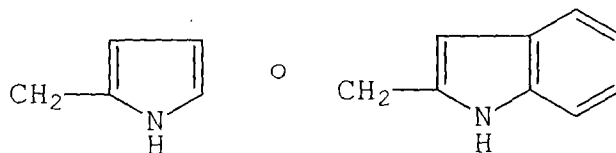


15



14. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R₂ es un radical

25



30

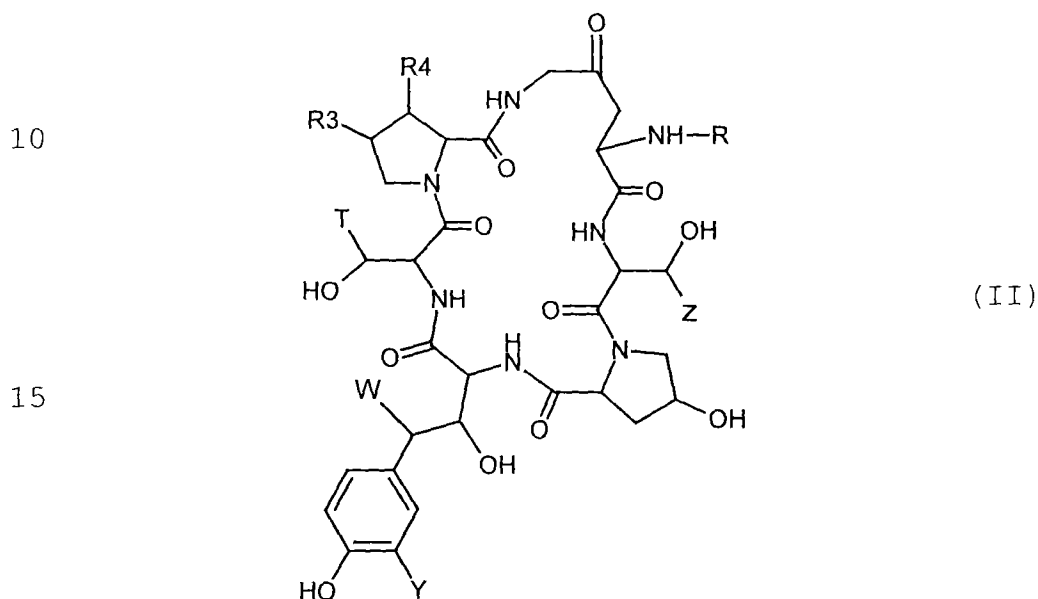
15. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, cuyos nombres son los siguientes:

- Trifluoroacetato de 1-[4-[[[1H-bencimidazol-2-il)-metil]-camino]-N2-[[4''-(pentiloxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-L-serina-equinocandina B (isómero B),

- Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-amino]-N2-[[4''-(pentiloxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il]-

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

16. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 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 de un derivado de amina

susceptible de introducir el radical $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ en el que

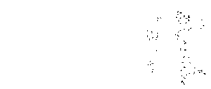
25 R₁ y R₂ conservan su significado anterior y, si se desea, a la acción de un agente reductor y/o un agente de funcionalización de amina y/o un ácido, para formar la sal del producto obtenido, y/o un agente de separación de los diferentes isómeros obtenidos, y se obtiene así el

30 compuesto de fórmula (I) buscado.

17. Como compuestos antifúngicos, los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, así como sus sales por adición de ácidos.

35 18. Las composiciones farmacéuticas que incluyen como

medicamento al menos un compuesto de fórmula (I) definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, así como sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción 10 []
- Reivindicaciones 24 []
- Resumen 3' []
- Comprobante de Pago 9 []

COMPLETA ☒

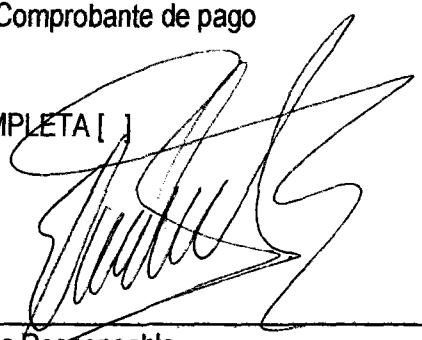
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

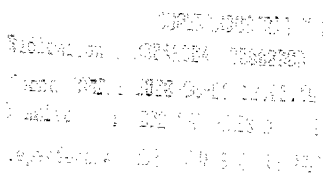
- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha: 

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

2000-06-12
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-42904

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
IPC

1182
00 042.904
A61K 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 TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 26, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1182
EXPEDIENTE	00 042.904
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 00-42904

AUTO 2079

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 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

En Bogotá D.C., a los _____

22 AGO 2000

JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

MARGARITA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 22 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma

MI

NOTIFICACION ESTADO

TERMINO SI _____ NO _____

ORROGA

