

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Expediente número
00-051.318.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.

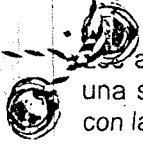
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, otorgado a favor del **SUSCRITO (GUSTAVO TAMAYO)** y/o a la doctora ALICIA LLOREDA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de:

- (a) Documento que acredita al SUSCRITO y/o a la doctora ALICIA LLOREDA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

134
131



Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

COMO GUARDO SEATO DEL CIRCULO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DEL CANTON DE BASEL, SUIZA, CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

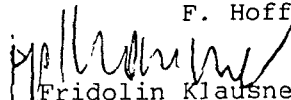
03 SET 2004

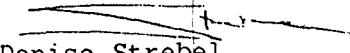
Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

Given and signed this *11th day of August 2004*.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. — 14 N° 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

20
COMO NOTARIO SEXTO (A DEL CIRCULO
DE SOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
03 SET 2004
PASO AL SEÑAL A BARRAJAS
RECEBIDO

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *all. Moller*

4. and certified by the seal of the *Gmü*

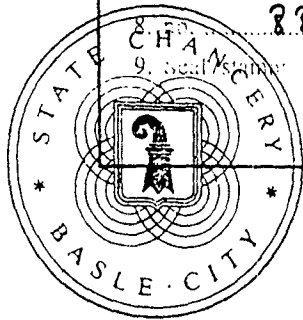
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 11 226

9. Seal/Stamp 10. Signature: *P*



COMO NOTARIO PONGO EN CONOCIMIENTO
DE TODA MANERA CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA PONE EN CONOCIMIENTO
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

[Signature]
PAULO MANUEL LAYZAN
NOTARIO

126
133

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

DE BOGOTÁ, HACER CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE EL TIEMPO A LA VISTA

03 SET 2004

Alicia Mercedes Uricoechea
Alicia Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

9
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Manq Uncoachea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12: 12

ms
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

7
03 SET 2004
RECEIVED
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTA D.C.

137
134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 11 de mayo de 2005

Apoderado: Alicia Lloreda Ricaurte

Oficio: 00-12802

ASUNTO

Radicación: 00-51318

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

a

- ◆capítulo descriptivo, folios 05 a 39;
- ◆capítulo reivindicatorio, folios 40 a 41;
- ◆1° examen de forma, folios 120 y 121;
- ◆respuesta al 1° examen de forma, folio 123;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 49 a 85;
- ◆2° examen de forma, folio 124;
- ◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 127 a 129.

09

Objeto de la invención:

El título de la invención "ANALOGOS DE LA VITAMINA D₃".

Tienen como objeto compuestos derivados de sulfonamido-benzanilida y las formulaciones que los comprenden.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/59

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro"*

138
135

medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizo la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 12 de enero1999. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

No.	Documento No.	Título	Fecha de publicación
D1	EP0325279	Dehydrocholecalciferolderivative	26- julio-1989

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

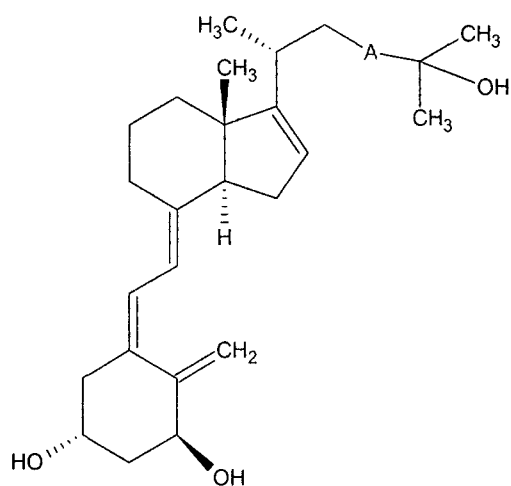
Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."* *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que*

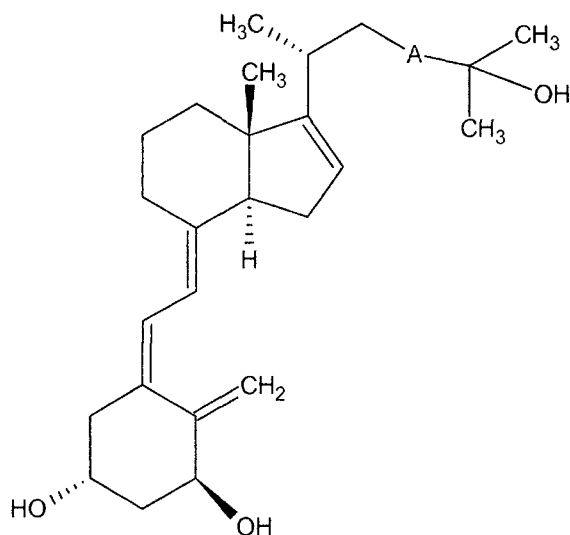
haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

La solicitud en estudio reclama compuestos derivados de vitamina D₃ sustituidos de la formula:



-La anterioridad D1 enseña los compuestos de fórmula:



Igual que en la solicitud en estudio son derivados o analogos de la vitamina D₃, que

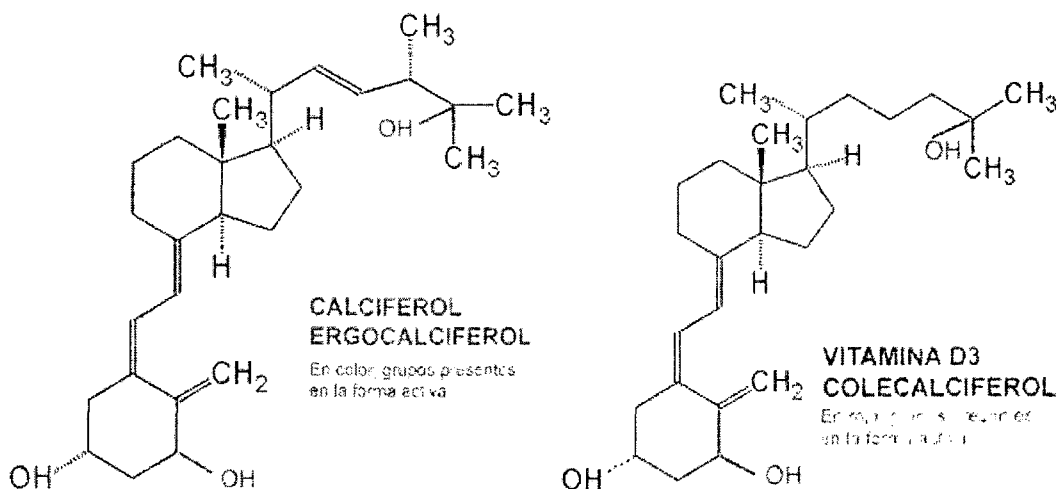
140
137

cuando se hacen los reemplazos de los significados para cada uno sustituyentes, vemos compuestos reclamados en la solicitud en estudio no son nuevos porque la solicitud anterioridad los contiene, a lo largo de toda la descripción, también como sus métodos de obtención, por lo tanto los compuestos de la solicitud en estudio no tienen novedad.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

-Es ampliamente conocido que en la naturaleza compuestos derivados de vitamina D₃ que se dan en forma espontánea y como parte del metabolismo en los seres humanos los compuestos:



Las provitaminas D son activadas mediante dos hidroxilaciones secuenciales que tienen lugar en el hígado y los riñones. La primera produce la 25-hidroxivitamina D₃, 5 veces más activa que el producto de partida. Esta es la forma más abundante en el plasma. En los riñones, se produce la segunda hidroxilación dando el calcitriol, 10 veces más activo. La activación metabólica de la vitamina D es desencadenada por la hormona paratiroidea y los compuestos reclamados solo se diferencian de los compuestos de vitamina D activos en el doble enlace sobre el anillo de cinco miembros, lo cual para una persona versada en la materia no implica un avance tecnológico. Por lo tanto se observa que no tiene nivel inventivo

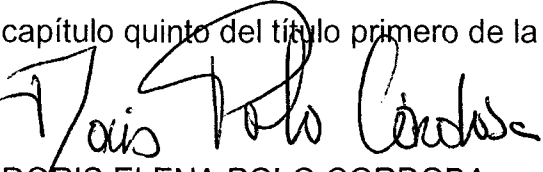
14
138

Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo. En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud **están** afectadas así:

No.	Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1.	US4.334.011	1 a 2	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones(E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **19 MAYO 2005**

CONCEPTO TÉCNICO No. 689	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
--------------------------	-------------------------------------

139
 D 1

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **89100974.8**

51 Int. Cl. 4: **C07C 172/00 , A61K 31/59 , C07F 7/18**

22 Anmeldetag: **20.01.89**

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:
 ES + GR.

30 Priorität: **20.01.88 US 145932**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.07.89 Patentblatt 89/30

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.**
Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

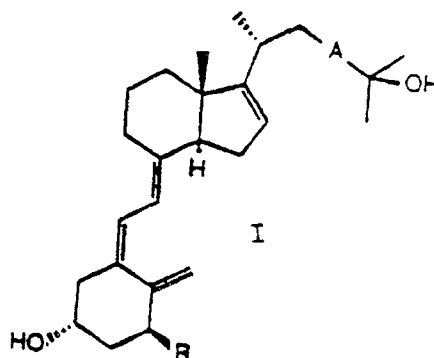
72 Erfinder: **Baggiolini, Enrico Giuseppe**
30 Evergeen Drive

North Caldwell, N.J. 07006(US)
 Erfinder: **Hennessy, Bernard Michael**
111 Passaic Avenue
Nutley, N.J. 07110(US)
 Erfinder: **Shiuey, Shian-Jan**
331 Bloomfield Avenue
Nutley, N.J. 07110(US)
 Erfinder: **Truitt, Gary Arthur**
109 Garner Avenue
Bloomfield, N.J. 07003(US)
 Erfinder: **Uskokovic, Milan Radoje**
253 Highland Avenue
Upper Montclair, N.J. 07043(US)

74 Vertreter: **Mahé, Jean et al**
Postfach 3255 Grenzacherstrasse 124
CH-4002 Basel(CH)

54 **Dehydrocholecalciferolderivate.**

57 **Die neuen Verbindungen der Formel**



EP 0 325 279 A1

worin R Wasserstoff oder Hydroxy und A -C≡C-; -C=CH- mit E-Konfiguration oder -CH₂-CH₂- ist,
 sind verwendbar als Mittel für die Behandlung von hyperproliferativen Hautkrankheiten und als Mittel für die
 Behandlung von neoplastischen Krankheiten.

143
140

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: ES 2 033 467

(51) Int. Cl.⁵: C07C 401/00

A61K 31/59

C07F 7/18

(12)

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: 89100974.8

(86) Fecha de presentación : 20.01.89

(87) Número de publicación de la solicitud: 0 325 279 }

(87) Fecha de publicación de la solicitud: 26.07.89 /

(54) Título: **Derivados de dehidrocolecalfierol.**

(30) Prioridad: 20.01.88 US 145932

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG**
Postfach 3255
CH-4002 Basel, CH

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.03.93

(72) Inventor/es: **Baggiolini, Enrico Giuseppe;**
Hennessy, Bernard Michael;
Shiuey, Shian-Jan;
Truitt, Gary Arthur y
Uskokovic, Milan Radoje

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.03.93

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

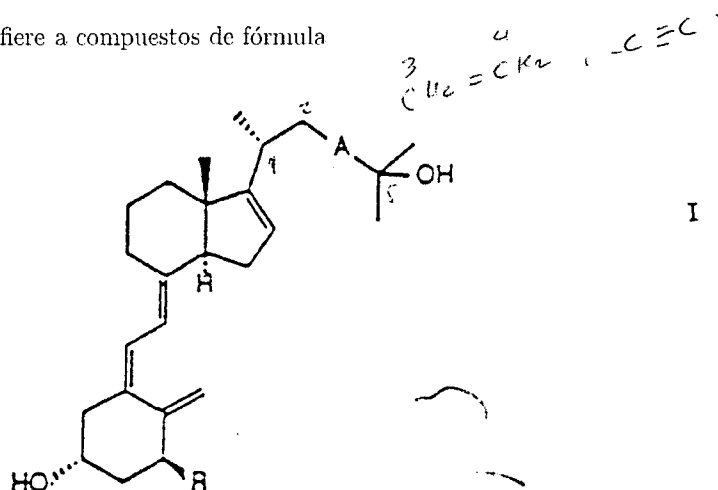
La invención se refiere a compuestos de fórmula

5

10

15

20



25

en donde, R es hidrógeno o hidroxilo, y A es - C $\equiv$ C -, - CH $\equiv$ CH - con configuración E o - CH₂ - CH₂-, a composiciones farmacéuticas conteniendo uno, dos o más compuestos de fórmula I, y al empleo de dichos compuestos para la elaboración de estas composiciones, útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de la piel, como por ejemplo la psoriasis, y en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, como la leucemia.

30

El invento se refiere, además, a un procedimiento para la preparación de un medicamento en el cual el producto activo, es decir, uno o varios compuestos de fórmula I, junto con un adecuado excipiente farmacéutico e indicados productos auxiliares se incorporan a una forma utilizable con fines terapéuticos, que se caracteriza por la preparación de un producto terapéutico para el tratamiento de enfermedades cutáneas hiperproliferativas y enfermedades neoplásicas, siendo una combinación de uno o varios compuestos de fórmula I contenidos en un preparado así como la información directamente relacionada con el tratamiento de las mencionadas enfermedades.

35

40

Ejemplos de grupos alquilo de 1 - 4 átomos de carbono, son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario. Ejemplos de grupos aril - alquilo de 1 - 4 átomos de carbono son, bencilo fenilo, y fenilpropilo. Ejemplos de grupos arilo son, fenilo y p - tolilo. Halógeno significa, bromo, cloro, fluor o yodo.

Los compuestos de fórmula I de la invención son los compuestos de A a F tal como se definen a continuación:

45

A: 1,25 - dihidroxi - 16 - dehidrocolecalfiferol;

B: 25 - hidroxio - 16 - dehidrocolecalfiferol;

C: 1,25 - dihidroxi - 16,23E - bisdehidrocolecalfiferol;

50

D: 25 - hidroxio - 16,23E - bisdehidrocolecalfiferol;

E: 1,25 - dihidroxi - 16 - dehidro - 23 - dibehidrocolecalfiferol; y

F: 25 - hidroxio - 16 - dehidro - 23 - didehidrocolecalfiferol;

55

de ellos se prefieren los compuestos 1,25 - dihidroxilados A, C y E.

60

Los compuestos de fórmula Ia y Ib (abarcadas en la fórmula I) se pueden obtener tal como se describe en los esquemas 1, 2 y 3, haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula I conteniendo en lugar de los dos o tres grupos hidroxilo, dos o tres grupos hidroxilo protegidos de fórmula

- OSI(R₁, R₂, R₃)

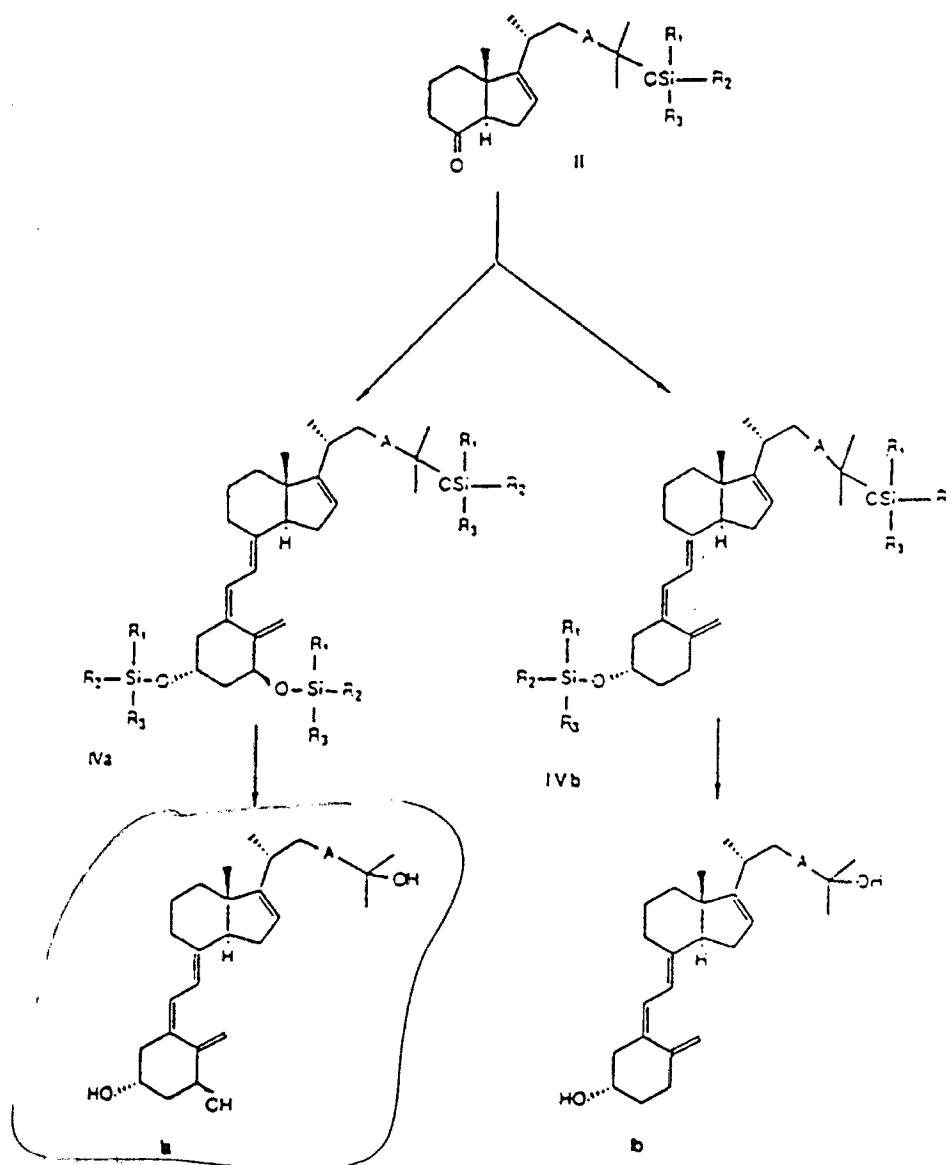
145
142

2 033 467

en donde R_1 y R_3 son alquilo de 1 - 4 átomos de carbono y R_2 es alquilo de 1 - 4 átomos de carbono, arilo o arilalquilo de 1 - 4 átomos de carbono,

con un agente capaz de eliminar los grupos de protección.

Esquema 1

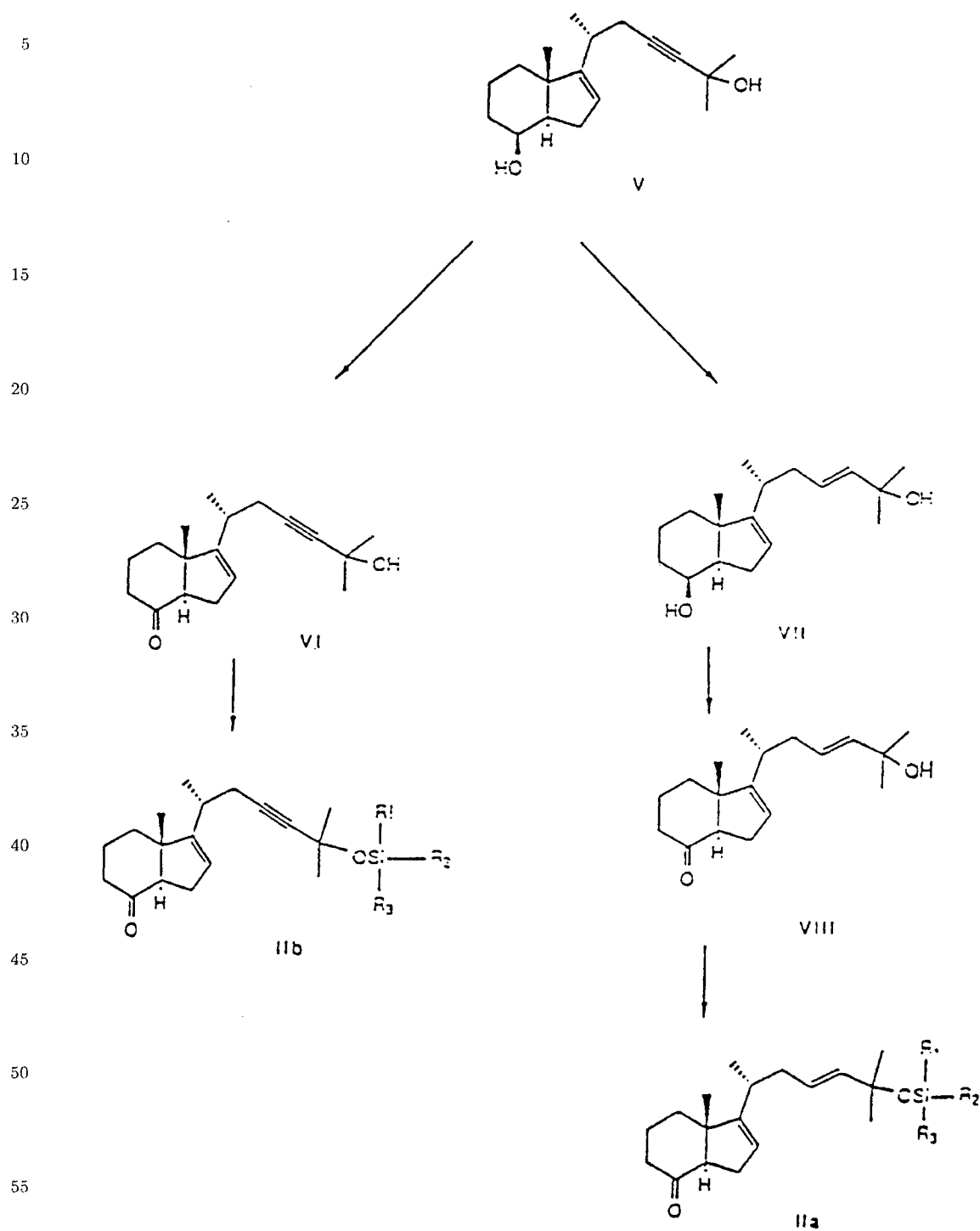


en donde A, R_1 , R_2 y R_3 tiene el significado dado anteriormente.

146
143

2 033 467

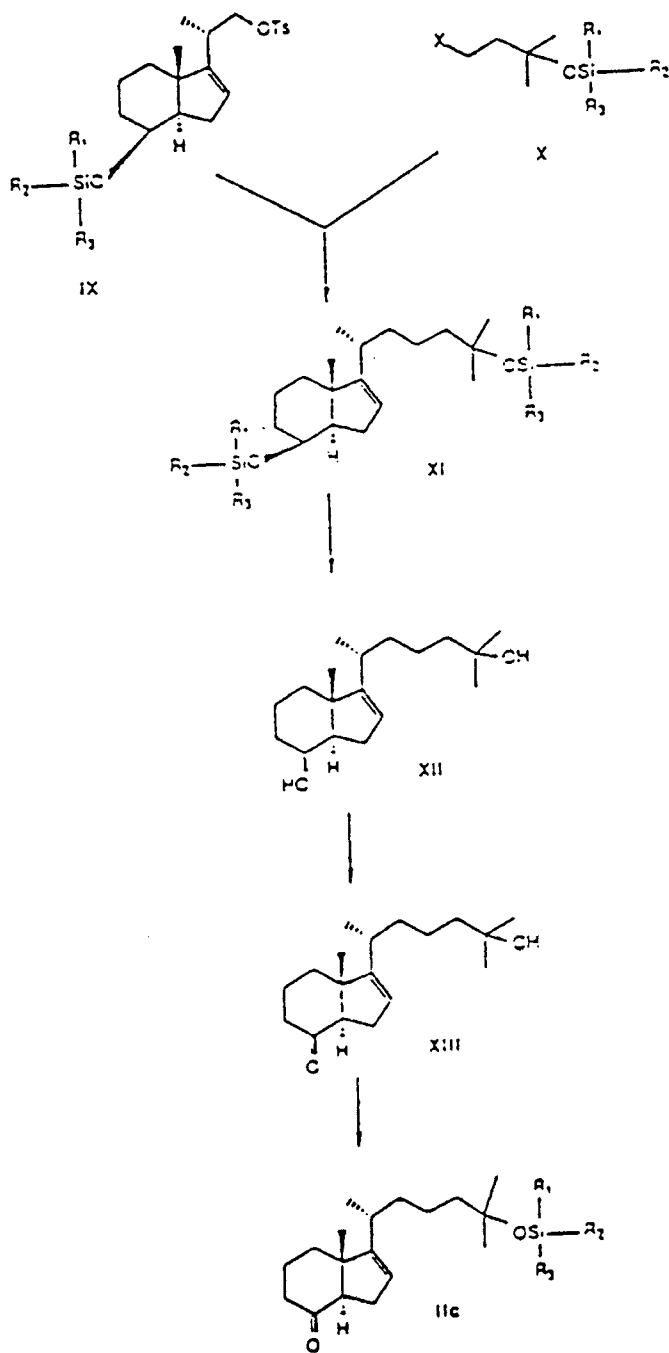
Esquema 2



147
144

2 033 467

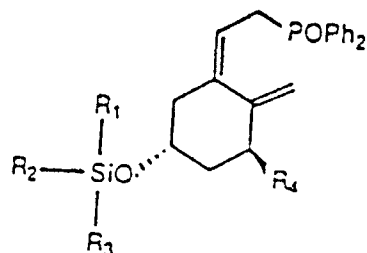
Esquema 3



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados dados anteriormente, X es cloro, bromo o yodo y Ts es tosilato.

Los compuestos intermedios de fórmula II, que abarcan los de fórmula IIa, IIb y IIc, son nuevos y forman parte de esta invención.

En el esquema 1, un compuesto de fórmula II se transforma en un compuesto de fórmula IVa ó IVb mediante reacción con el correspondiente compuesto de fórmula



en donde Ph es fenilo; R_4 es H ó -OSi (R_1 , R_2 , R_3 y R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados dados anteriormente).

La reacción se lleva a cabo a - 60° a 90° C, con preferencia a - 75° C, en un disolvente orgánico, polar aprótico, por ejemplo, éter anhidro o preferentemente tetrahidrofurano anhidro (THF), en presencia de una base fuerte, tal como un alquil litio, por ejemplo, butil litio.

Los grupos de protección de un compuesto de fórmula IVa ó IVb se eliminan mediante reacción con una sal de fluor, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico polar, por ejemplo, éter o preferentemente THF, obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula Ia ó Ib.

En el esquema 2, el compuesto de fórmula V se oxida al compuesto de fórmula VI por tratamiento con un agente oxidante, por ejemplo, clorocromato de 2,2' - bipyridinio o preferentemente, clorocromato de piridinio, en un disolvente orgánico aprótico, como el cloruro de metileno.

El compuesto de fórmula VI se transforma en un compuesto de fórmula IIb, mediante la reacción con, por ejemplo un (trialquilsilil) - imidazol, como el (trimetilsilil) imidazol, en un disolvente orgánico aprótico, como el THF, o con preferencia cloruro de metileno.

El compuesto de fórmula V también se puede también hidrogenar para dar el compuesto de fórmula VII, por reacción con un agente reductor, por ejemplo, con hidruro de litio aluminio, preferentemente en presencia de un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo, metóxido de sodio, en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, éter o con preferencia THF, a la temperatura de reflujo (aprox. 68° C en caso del THF), durante unas 10 - 20 horas.

El compuesto obtenido de fórmula VII se oxida al compuesto de fórmula VIII mediante el tratamiento con un agente oxidante, tal como se ha descrito anteriormente para la oxidación de V a VI.

El compuesto de fórmula VIII se transforma en un compuesto de fórmula IIa, mediante la reacción con un (trialquilsilil)imidazol, tal como se ha descrito anteriormente para la transformación de VI a IIb.

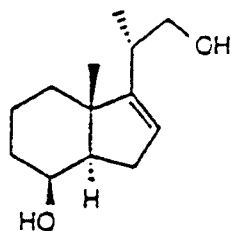
En el esquema 3, el compuesto de fórmula X se hace reaccionar con magnesio en éter, preferentemente en THF, a la temperatura de reflujo. La solución de Grignard obtenida se trata con yoduro cuproso y después se añade el compuesto de fórmula IX.

El compuesto obtenido de fórmula XI se hace reaccionar con una sal de fluor, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio en éter o con preferencia en THF.

El compuesto obtenido de fórmula XII se puede oxidar, tal como se ha descrito anteriormente para la oxidación de V a VI.

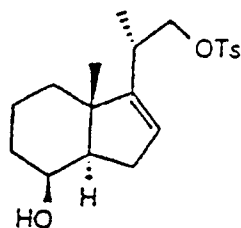
El compuesto obtenido de fórmula XIII, se transforma en un compuesto de fórmula IIc, por reacción con un (trialquilsilil)imidazol, tal como se ha descrito anteriormente para la transformación de VI a IIb.

Para obtener un compuesto de fórmula IX, el compuesto de fórmula



XIV

(Tetrahedron 40, 1984.2283) se puede hacer reaccionar con un agente de tosilación, tal como un haluro de p - toluensulfonilo, por ejemplo el cloruro, en un base orgánica, como la colidina, o con preferencia, piridina. El compuesto obtenido, de fórmula



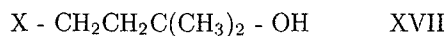
XV

se transforma luego en un compuesto de fórmula IX por reacción de un cloruro de trialquilsililo, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, en presencia de imidazol y en un disolvente orgánico aprótico, como el THF o cloruro de metileno.

Para obtener un compuesto de fórmula X, un compuesto de fórmula

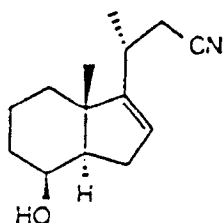


se puede transformar en un compuesto de fórmula



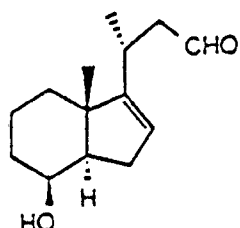
en donde X tiene el significado dado anteriormente, por reacción con un reactivo metil - Grignard tal como el bromuro de metilmagnesio en éter. El compuesto de fórmula XVII se transforma en un compuesto de fórmula X, mediante reacción con un cloruro de trialquilsililo, tal como se ha descrito anteriormente para la transformación del XV al IX.

Para la obtención del compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula XV anterior se hace reaccionar con un agente que forma un cianuro, por ejemplo, cianuro sódico, en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura comprendida entre los 80 y los 100° C, durante 1 a 5 horas, obteniéndose un compuesto de fórmula



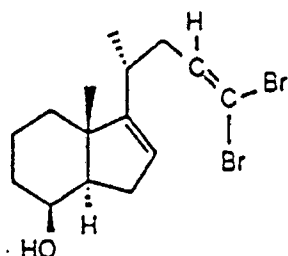
XVIII

Este se transforma en un compuesto de fórmula



XIX

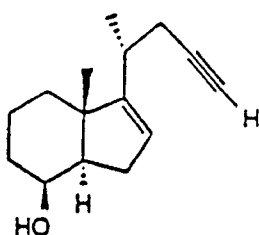
por reacción con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, seguido de una hidrólisis, por ejemplo con un ácido mineral, como el ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, cloruro de metileno, a una temperatura aprox. entre - 10 y 10° C y durante 20 a 90 minutos. El compuesto de fórmula XIX se transforma en el compuesto de fórmula



XX

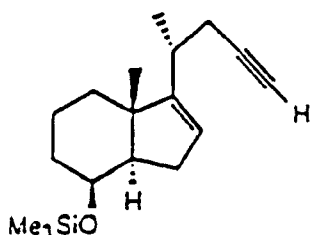
mediante la reacción con una mezcla de trifenilfosfina, tetrabromuro de carbono y polvo de zinc, en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, cloruro de metileno, durante 1 a 30 horas.

El compuesto de fórmula XX, se transforma en el compuesto de fórmula



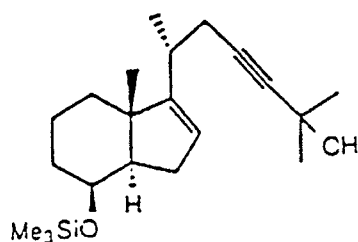
XXI

mediante reacción con una base fuerte, por ejemplo, butillitio, en un disolvente orgánico aprótico, por ej. THF, aproximadamente de - 80 a 70° C, durante 1 a 3 horas aproximadamente. El compuesto de fórmula XXI se transforma en el compuesto de fórmula



XXII

mediante la reacción con (trimetilsilil)imidazol en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, THF o cloruro de metileno. Este compuesto se transforma en el compuesto de fórmula



XXIII

mediante reacción con una base fuerte, por ejemplo, butillitio y luego con acetona. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, THF a una temperatura de - 80 a - 60° C. El compuesto de fórmula XXIII se desprotege dando del compuesto de fórmula V (en el esquema 2) mediante la reacción con un fluoruro por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico, como éter o THF.

Los compuestos de fórmula I estimulan la diferenciación y disminuyen la proliferación de los queratinocitos tumanos. De acuerdo con esto, son adecuados en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de la piel, como la psoriasis, carcinomas de células basales transtornos de queratinización y queratosis. Los compuestos de fórmula I también son útiles como agentes en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, como la leucemia.

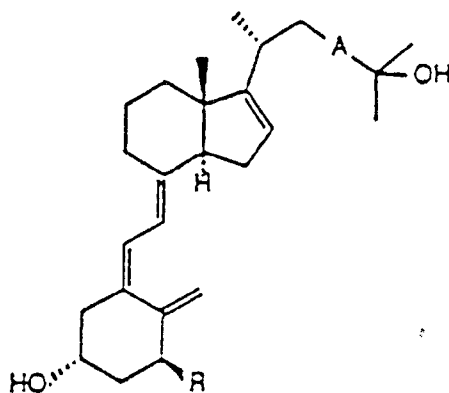
La actividad de los compuestos de fórmula I como agentes en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de la piel se puede demostrar por ejemplo mediante procedimientos de ensayo conocidos en este campo, como por ejemplo los establecidos en "Society for Investigative Dermatology 1986, 709 - 714". Los efectos de los compuestos A a F sobre la diferenciación morfológica de queratinocitos humanos cultivados en comparación al efecto del 1,25 - dihidroxicolecalciferol (compuesto X) se representan en las Tablas 1 al 4 dadas a continuación, como número ($\times 10^4$) de queratinocitos humanos en el cultivo. Un compuesto que induce la diferenciación de células basales a células escamosas y escamosas córneas es útil como un agente en el tratamiento de enfermedades de la piel caracterizadas por transtornos de queratinización, por ejemplo la psoriasis.

Tabla 1

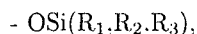
Compuesto	Dosis M	Número de células ($\times 10^4$):			
		total	basales	escamosas	córneas
Control		133 $\pm$ 5	118 $\pm$ 4	15 $\pm$ 1	18 $\pm$ 2
X	10 ⁻¹⁰	122 $\pm$ 4	103 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2	23 $\pm$ 1
	10 ⁻⁸	112 $\pm$ 6	89 $\pm$ 2	23 $\pm$ 4	30 $\pm$ 3
	10 ⁻⁶	95 $\pm$ 7	64 $\pm$ 6	31 $\pm$ 1	34 $\pm$ 2
A	10 ⁻¹⁰	132 $\pm$ 8	115 $\pm$ 7	17 $\pm$ 1	27 $\pm$ 2
	10 ⁻⁸	125 $\pm$ 10	106 $\pm$ 8	22 $\pm$ 2	33 $\pm$ 2
	10 ⁻⁶	101 $\pm$ 7	71 $\pm$ 5	30 $\pm$ 2	39 $\pm$ 2
B	10 ⁻¹⁰	133 $\pm$ 6	115 $\pm$ 5	18 $\pm$ 1	25 μ m1
	10 ⁻⁸	131 $\pm$ 4	109 $\pm$ 2	22 $\pm$ 2	29 $\pm$ 2
	10 ⁻⁶	104 $\pm$ 4	74 $\pm$ 3	30 $\pm$ 1	33 $\pm$ 1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



en la cual R es hidrógeno o hidroxilo y A es $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-$ con configuración E o CH_2-CH_2- , que se **caracteriza** porque un compuesto de fórmula 1 que en vez de dos o tres grupos hidroxilo contiene dos o tres grupos hidroxilo protegidos de fórmula



en el cual R_1 y R_3 son - alquilo y R_2 es $C_1 - C_4$ - alquilo, arilo o aril - $C_1 - C_4$ - alquilo, se hace reaccionar con un reactivo adecuado para separar el grupo protector.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que se **caracteriza** por la preparación de un compuesto del grupo siguiente:

1,25 - dihidroxilo - 16 - dehidro - 23 - didehidrocolecalfiferol,

1,25 - dihidroxilo - 16,23E - bisdehidrocolecalfiferol y

1,25 - dihidroxilo - 16 - dehidrocolecalfiferol.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque el grupo protector se separa con una sal de fluor en un disolvente orgánico polar.

4. Procedimiento para la preparación de productos farmacéuticos conteniendo un compuesto de fórmula 1, que se **caracteriza** porque el tal compuesto se incorpora a una forma farmacéutica.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para su empleo como sustancia terapéuticamente activa, especialmente para el tratamiento de la psoriasis, o para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, especialmente las leucemias. (Reserva del art. 167.2 CPE).

Las reivindicaciones con la mención del art. 167.2 del Convenio Europeo de Patentes no producirán efectos en España en la medida en que confieran protección a productos químicos o farmacéuticos, conforme a la disposición transitoria del RD 2424/1986, de 10 de Octubre relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea (CPE).