



**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00074929 00000000 Folios: 26
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:26:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social PHARMACIA & UP-JOHN COMPANY, Sociedad existente y organiza-
da de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Es
taída- Unidos de América.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado MICHIGAN

Dirección 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, Estados Unidos
de América

Ciudad KALAMAZOO Teléfono 00916168337746

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Steven Ronald Turner y Suvit Thaisrivongs

Identificación _____

Dirección 5725 DE Avenue East, Kalamazoo, Michigan 49004, y 5695
Swallow, Kalamazoo, Michigan 49002, Ambos residentes en
Estados Unidos de América.

Ciudad Kalamazoo Teléfono 0096168337746

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " OXAZINQUINOLONAS UTILES EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES

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

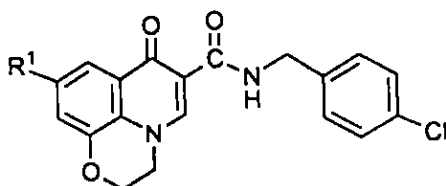
(33) País US (32) Fecha 05-10-99 (31) No. Solicitud 60/157.742

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto la fórmula I



I.

Estos compuestos son útiles como agentes antivirales, en particular, como agentes contra la familia herpesvirus.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 17.109 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00074929 00000000 Folios: 26
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:26:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 58,380
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

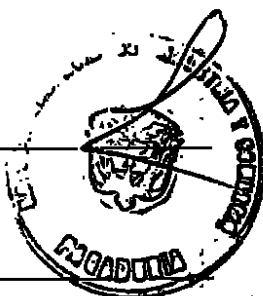
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2765216	6,960,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

3'
3

ANEXO

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

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

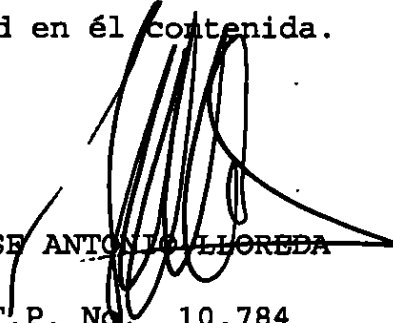
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la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

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

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 17.109. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

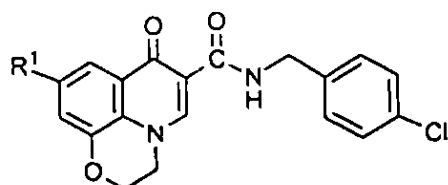

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto la fórmula I



I.

Estos compuestos son útiles como agentes antivirales, en particular, como agentes contra la familia herpesvirus.

OXAZINQUINOLONAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención provee derivados de oxazinquinolona que tienen un anillo que une la posición 4 (N-4) con la posición 11 (C-11) y, más específicamente, provee compuestos de la fórmula (I) que se describen más adelante. Estos compuestos son útiles como agentes antivirales, en particular, como agentes contra la familia herpesvirus.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

Los herpesvirus comprenden a una gran familia de virus ADN bicatenarios. Son también la fuente de las enfermedades virales más comunes en el hombre. Se ha demostrado que ocho de los herpesvirus, el virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 (HSV-1 y HSV-2), el virus de la varicela-zóster (VZV), el citomegalovirus humano (HCMV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y los herpesvirus humanos 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7 y HHV-8) infectan a los seres humanos.

El HSV-1 y el HSV-2 producen lesiones herpéticas en los labios y órganos genitales, respectivamente. También producen ocasionalmente infecciones oculares y encefalitis. El HCMV produce defectos de nacimiento en niños y una variedad de enfermedades en pacientes inmunodeprimidos tales como retinitis, neumonía y enfermedad gastrointestinal. El VZV es el agente causante de la varicela y herpes zóster. El EBV produce la mononucleosis infecciosa. Puede producir también linfomas en pacientes inmunodeprimidos y se ha asociado con el linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkins. El HHV-6 es el agente causante de roséola y puede estar asociado con esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica. No se ha definido la asociación de HHV-7 con una enfermedad, pero puede estar involucrado en ciertos casos de roséola. El HHV-8 se ha asociado con sarcoma de Kaposi, linfomas ubicados en cavidades corporales y mieloma múltiple.

Debido a la posición singular del sustituyente cloro en el N-fenilmetilo de la fórmula I que se describe a continuación, los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inesperada contra infecciones por herpesvirus a las que se hace referencia anteriormente, en particular, la infección por citomegalovirus humano.

DIVULGACIÓN DE INFORMACIÓN

La Patente de E.U.A. 5.792.774 divulga oxazin-1,4-dihidro-4-oxoquinolinas útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades moduladas por el factor de necrosis tisular (TNF) o fosfodiesterasa IV, incluyendo las infecciones por citomegalovirus (CMV).

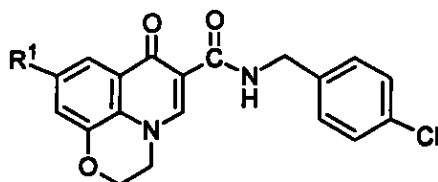
La Patente de E.U.A. 4.847.373 divulga ácidos 1,8-unido-4-quinolin-3-carboxílicos útiles como agentes antibacterianos.

La Patente de E.U.A. 5.583.135 divulga derivados heterotricíclicos que tienen una fuerte actividad inmunomoduladora, actividad antiinflamatoria y actividad anticancerosa.

El extracto de la Patente Japonesa JP 10324631-A divulga al inhibidor de la producción de anticuerpos IgE que comprende un derivado de pirido(1,2,3-de)1,4-benzoxazina o de pirido(1,2,3-de)-1,4-benzotiazina.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto de la fórmula I,



I

en donde R¹ es C₁₋₆ alquilo, substituido opcionalmente con -OH, -OC₁₋₄ alquilo o het;

en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente insaturado en forma parcial;

en donde het es un radical de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido de oxígeno, azufre y N; o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, solvato, tautómero, isómero óptico o derivado prodroga del mismo.

En otro aspecto, la presente invención provee también:

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable (la composición preferiblemente contiene una cantidad antiviral eficaz del compuesto o la sal),

un método para tratar o prevenir una infección por herpesvirus, que consiste en administrar a un mamífero (por ej., un ser humano) que necesita de dicho tratamiento, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en tratamientos médicos (por ej., el tratamiento o prevención de una infección por herpesvirus),

el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por herpesvirus en un mamífero (por ej., un ser humano) y

un método para inhibir una ADN polimerasa viral, que consiste en poner en contacto (*in vitro* o *in vivo*) la polimerasa con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención provee también nuevos intermediarios y procesos aquí divulgados que son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para los fines de la presente invención, el contenido de átomos de carbono de los distintos radicales que contienen hidrocarburos se indica por un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono del radical, es decir, el prefijo C_{i-j} indica un radical de átomos de carbono del entero "i" al entero "j" inclusive. Por ejemplo, (C_{1-3}) alquilo se refiere al alquilo de uno a tres átomos de carbono inclusive, o metilo, etilo, propilo e isopropilo, las formas de cadena recta y ramificada de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se nombran de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC (Inter Union Pure & Applied Chemistry) o CAS (Chemical Abstract Services).

El término " C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y sus formas isómeras.

Un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros incluye al piridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolilo o pirrolilo.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que poseen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto parental y que no son biológicamente o de otro modo indeseables.

Los compuestos de la invención pueden tener un centro quiral y se pueden aislar en forma ópticamente activa y racémica. Deberá entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautómera o estereoisómera, o mezclas de las mismas.

Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para los radicales, sustituyentes y rangos, se mencionan solamente para ilustración; no excluyen a otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, C_{1-6} alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, pentilo, 3-pentilo, hexilo o heptilo; het puede ser pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazina.

Un valor específico para R^1 es C_{1-6} alquilo, el cual puede estar parcialmente insaturado y está opcionalmente substituido por oxhidrilo o het.

Un valor específico para R^1 es propilo.

Un valor específico para R^1 es 3-hidroxipropilo.

Un valor específico para R^1 es 3-hidroxi-1-propinilo.

Un valor específico para R^1 es 4-morfolinilmetilo.

Ejemplos de la presente invención son:

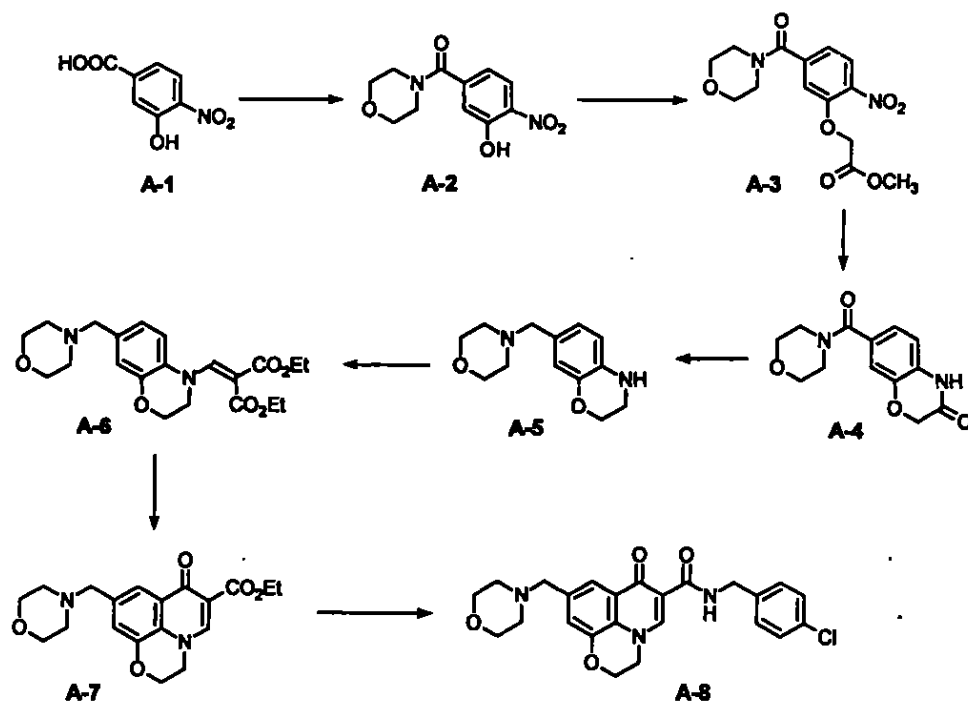
- a. N-(4-clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,
- b. N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,
- c. N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida o
- d. N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida.

Los siguientes Cuadros A y B describen la preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención. Todos los materiales de inicio se preparan por los procedimientos descritos en estos cuadros, por procedimientos bien conocidos por un técnico con conocimiento común en química orgánica o se pueden obtener comercialmente. Todos los compuestos finales de la presente invención se preparan por los procedimientos descritos en estos cuadros o por procedimientos análogos a los mismos que serían bien conocidos por un técnico con conocimiento

común en química orgánica. Todas las variables usadas en los cuadros se definen a continuación o en las reivindicaciones.

En el Cuadro A, el ácido A-1 (ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico) se hace reaccionar con cloruro de tionilo para dar el cloruro de ácido correspondiente, el cual se trata entonces con morfolina para dar la amida A-2. La alquilación del grupo oxhidrilo fenólico se obtiene usando bromoacetato de metilo y carbonato de potasio en acetona a reflujo para dar A-3. La reducción del grupo nitro usando hidrógeno gaseoso y paladio catalítico, seguido por ciclización térmica del éster amino intermediario produce la lactama A-4. La reducción de la lactama con hidruro de aluminio y litio produce la amina A-5. La reacción de la amina con etoximetilenmalonato de dietilo produce A-6, el cual se calienta con ácido polifosfórico o una solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico para efectuar la ciclización a éster tricíclico A-7. La aminólisis del éster con *p*-clorobencilamina a 150°C produce la amida A-8.

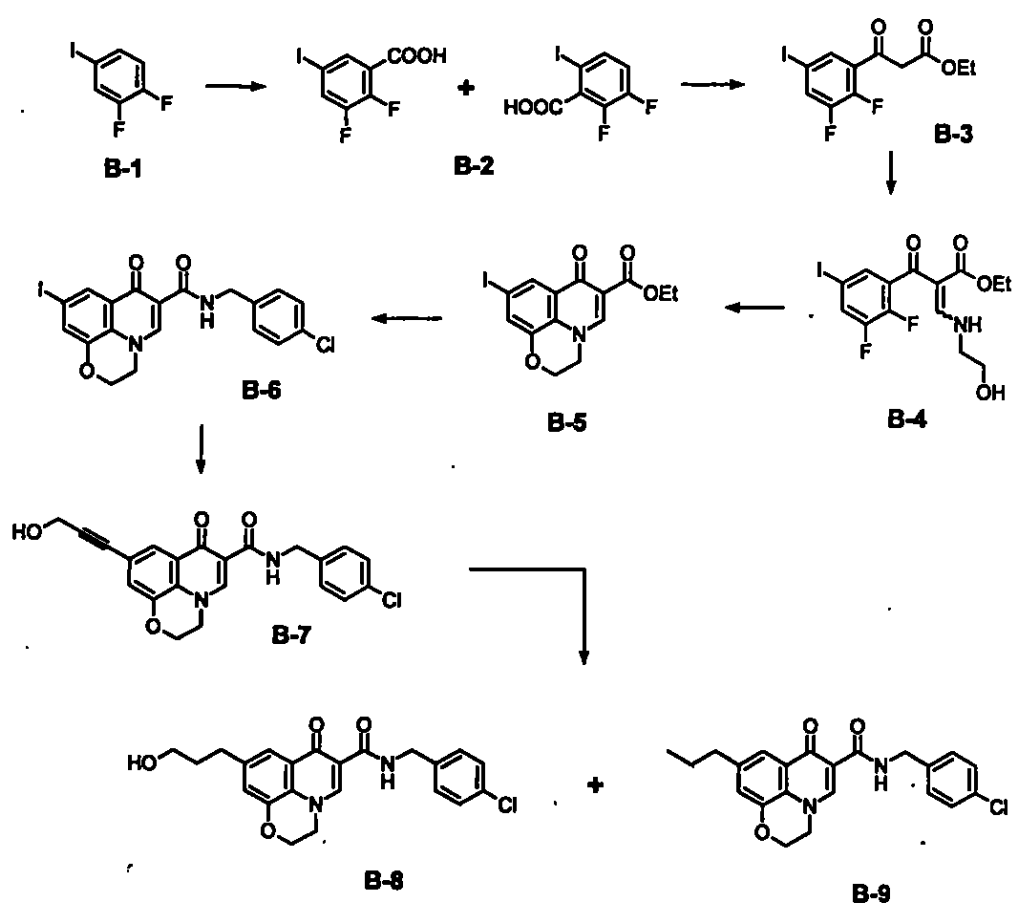
CUADRO A



En el Cuadro B, la desprotonación de B-1 (3,4-difluoroyodobenceno) con litiodiisopropilamida en tetrahidrofurano, seguido por enfriamiento del anión con dióxido de carbono, produce la mezcla regioisomérica de ácidos B-2. La activación de la mezcla de ácidos con carbonildiimidazol, seguida por reacción del imidazoluro con trimetilsililmalonato de etilo en presencia de

una base produce el β -cetoéster único B-3. El tratamiento sucesivo del β -cetoéster con ortoformiato de trietilo y etanolamina produce el compuesto B-4, el cual se cicliza usando carbonato de potasio en dimetilformamida para dar el éster tricíclico B-5. La aminólisis del éster etílico con *p*-clorobencilamina produce la amida B-6, la cual se convierte en el derivado alquino B-7 por acoplamiento catalizado con paladio (II) del yoduro con alcohol propargílico. La hidrogenación catalítica del alquino usando hidrógeno gaseoso y platino en carbón produce el compuesto hidroxipropilo B-8 y el análogo *n*-propilo B-9.

CUADRO B



Será aparente para los expertos en la materia que los procedimientos sintéticos descritos son simplemente representativos y que los técnicos con conocimiento común en química orgánica conocen procesos sintéticos alternativos.

12

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como agentes antivirales. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para combatir infecciones virales en animales, incluyendo el hombre. Específicamente, estos compuestos tienen actividad antiviral contra el herpesvirus citomegalovirus (CMV). Estos compuestos también son activos contra otros herpesvirus, tales como el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple y el herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8).

Además, a pesar que muchos de los compuestos de la presente invención han demostrado actividad contra la CMV polimerasa, estos compuestos pueden ser activos contra los citomegalovirus por éste u otros mecanismos de acción. Por lo tanto, la descripción que aparece a continuación de la actividad de estos compuestos contra la CMV polimerasa no tiene por fin limitar la presente invención a un mecanismo específico de acción.

Los compuestos de la presente invención han demostrado actividad en uno o más de los ensayos que se describen a continuación. Todos estos ensayos son indicativos de la actividad de un compuesto y por lo tanto de su uso como agente antiviral.

El ensayo de la HCMV polimerasa se realiza usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) que se describe en varias referencias, tales como N.D. Cook, et al., Pharmaceutical Manufacturing International, páginas 49-53 (1992); K. Takeuchi, Laboratory Practice, edición de septiembre (1992); la Patente de E.U.A. No. 4.568.649 (1986); todas las cuales se incorporan aquí por referencia. Las reacciones se efectúan en placas de 96 hoyos. El ensayo se realiza en un volumen de 100 μ l con 5,4 mM de HEPES (pH 7,5), 11,7 mM de KCl, 4,5 mM de $MgCl_2$, 0,36 mg/ml de albúmina de suero bovino (ASB) y 90 nM de ^3H -dTTP. Los ensayos se efectúan con o sin CHAPS (1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-) a una concentración final de 2 mM. La HCMV polimerasa se diluye en solución tampón para dilución de enzima que contiene glicerina al 50%, 250 mM de NaCl, 10 mM de HEPES (pH 7,5), 100 μ g/ml de ASB y azida de sodio al 0,01%. La HCMV polimerasa, que se expresa en células de SF-9 infectadas con baculovirus recombinante y se purifica de acuerdo a procedimientos que aparecen en la literatura, se agrega al 10% (o 10 μ l) del volumen de la reacción final, es decir 100 μ l. Los compuestos se diluyen en sulfoxido de dimetilo (SODM) al 50% y a cada hoyo se le agregan 10 μ l. Los hoyos control contienen una concentración equivalente de SODM. A no ser que se indique lo contrario, las reacciones se inician agregando 6 nM de plantilla/cebador de poli(dA)-oligo(dT) biotinilado a las mezclas de reacción que contienen enzima, substrato y compuestos de interés. Las placas se incuban en un baño de agua a 25°C ó 37°C y se terminan agregando 40 μ l/reacción de EDTA

0,5M (pH 8) por hoyo. Las reacciones se terminan dentro del lapso durante el cual la incorporación del sustrato es lineal y varía dependiendo de la enzima y las condiciones usadas, es decir, 30 min para la HCMV polimerasa. Después de terminar la reacción, se agregan 10 µl de perlas de estreptavidina-SPA (20 mg/ml en PBS/glicerina al 10%). Las placas se incuban 10 min. a 37°C, después se equilibran a la temperatura ambiente y se cuentan en un aparato Packard Topcount. Se realizan las regresiones lineales y se calculan las CI_{50} (concentraciones inhibitorias del 50% de la enzima) usando un programa de computadora.

Una versión modificada del ensayo de HCMV polimerasa antedicho se realiza como se describe anteriormente, pero con los cambios siguientes: Los compuestos se diluyen en SODM al 100% hasta la dilución final en solución tampón de ensayo. En el ensayo previo, los compuestos se diluyen en SODM al 50%. A la solución tampón de polimerasa se agrega 4,5 mM de ditiotrotol (DTT). Además se usa un lote distinto de CMV polimerasa, lo cual parece ser más activo y da como resultado una reacción de polimerasa más rápida. Los resultados del análisis de los compuestos de la presente invención por este ensayo aparecen en la Tabla 1 que aparece a continuación. Otros ensayos de polimerasa viral se realizan usando procedimientos similares a los antes descritos.

Los compuestos de la presente invención se administran en una composición farmacéutica que contiene al compuesto en combinación con un excipiente adecuado, siendo las composiciones útiles para combatir infecciones virales. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto apropiado para uso antiviral se preparan por métodos convencionales y contienen excipientes que son bien conocidos en la materia. Un compendio generalmente reconocido de tales métodos e ingredientes aparece en Remington's Pharmaceutical Sciences por E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975), que se incorpora aquí por referencia al mismo.

Los compuestos de la presente invención se administran por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal o intramuscular), tópica, oral o rectal, dependiendo de si la preparación se usa para tratar infecciones virales internas o externas.

Para infecciones internas, las composiciones se administran por vía oral o parenteral en concentraciones de dosis, calculadas como la base libre, de alrededor de 0,1 a 300 mg/kg, preferiblemente 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal del mamífero, y se usan en el ser humano en una forma posológica unitaria que se administra una a cuatro veces al día en una cantidad de 1 a 1000 mg por dosis unitaria.

Para administración parenteral o para administración en forma de gotas, por ejemplo en infecciones oculares, los compuestos se presentan en solución acuosa en una concentración de alrededor de 0,1 a 10%, más preferiblemente de alrededor de 0,1 a 7%. La solución puede contener otros ingredientes, tales como sustancias emulsivas, antioxidantes o soluciones tampón.

El plan exacto para la administración de los compuestos y composiciones que se divulgan en esta patente dependerá necesariamente de las necesidades del sujeto individual que se trata, el tipo de tratamiento y, por supuesto, el juicio del médico.

TABLA I

CI ₅₀ (μM) de la polimerasa			
Ejemplo No.	HCMV	HSV	VZV
1	0,48	--	--
2	1,2	--	--
3A	<0,31	0,44	0,21
3B	1,8	--	--

El símbolo "--" se refiere a los datos no determinados

Los compuestos de la presente invención y su preparación se entenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos, los cuales se presentan solamente como ilustración y no son de ninguna manera una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Preparación 1 (3-Hidroxi-4-nitrofenil)(4-morfolinil)metanona (A-2 del Cuadro A)

A una mezcla revuelta de 55,0 g de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico en 600 ml de diclorometano se le agregan 35 ml de cloruro de tionilo y 5,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se revuelve y se refluja con eliminación de humedad durante 1-2 horas, momento en el cual la solución se vuelve repentinamente límpida. Se continúa refluja durante una hora más y se eliminan entonces los productos volátiles a presión reducida. El aceite ámbar residual se disuelve en diclorometano (200 ml), se agrega tolueno (200 ml) y la solución se concentra de nuevo a presión reducida. El aceite ámbar resultante se disuelve en 300 ml de diclorometano y a esta solución revuelta y enfriada hasta 0°C, se le agrega gota a gota 65 ml de morfolina en 200 ml de diclorometano. La mezcla resultante se revuelve hasta el día siguiente, se lava entonces con agua

que contiene suficiente HCl 6N para acidificar la fase acuosa. La fase acuosa se extrae con una porción más (100 ml) de diclorometano, y los extractos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida para dar un sólido anaranjado. La recrystalización de acetato de etilo en heptano (1:3) produce 70,34 g de compuesto del título.

Punto de fusión 105,5-106,5°C

^1H RMN (resonancia magnética nuclear) (CDCl_3) δ 3,40, 3,64, 3,79, 7,01, 7,18, 8,18, 10,63 ppm

HRMS (espectroscopia de masa de alta resolución) (FAB) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}_1$: 253,0824, hallado 253,0832.

Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 52,38; H, 4,80; N, 11,11; hallado: C, 52,46; H, 4,85; N, 11,11.

Preparación 2 2-[5-(4-Morfolinilcarbonil)-2-nitrofenoxi]acetato de metilo (A-3 del Cuadro A)

Se revuelve una mezcla de 70,05 g de (3-hidroxi-4-nitrofenil)(4-morfolinil)metanona de la Preparación 1, 42,2 g de carbonato de potasio anhidro y 28,9 ml de bromoacetato de metilo en 700 ml de acetona y se refluja durante 5 horas. Los disolventes se eliminan entonces a presión reducida y el sólido residual se divide por partición entre diclorometano (300 ml) y agua (300 ml) conteniendo suficiente HCl 6N para acidificar la fase acuosa. La fase acuosa se extrae con una porción más (100 ml) de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida. La recrystalización del residuo de acetato de etilo y heptano produce 85,53 g de compuesto del título.

P.F. 140,5-142°C

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,40, 3,63, 3,78, 3,81, 4,83, 7,04, 7,11, 7,90 ppm

IR 1759, 1637, 1608, 1591, 1525, 1436, 1303, 1213, 1114, 842 cm^{-1} .

Anál. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 51,85; H, 4,97; N, 8,64; Hallado: C, 51,87; H, 5,06; N, 8,61.

Preparación 3 7-(4-Morfolinilcarbonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (A-4 del Cuadro A)

El 2-[5-(4-morfolinilcarbonil)-2-nitrofenoxi]acetato de metilo de la Preparación 2 (85,2 g) se hidrogena en dos tandas. Aproximadamente la mitad del compuesto se agita en 600 ml de metanol con 1 g de paladio al 5% en carbón bajo 20 lb/pulg² de H_2 . La agitación bajo hidrógeno se continúa durante 1 hora después de cesar la captación de hidrógeno. La mezcla de reacción combinada de estas dos reducciones se refluja bajo argón durante 5 horas, después se enfría a

35°C y se filtra por un lecho de Celite. La concentración del filtrado a presión reducida produce un residuo sólido blanco amarillento que se recrystaliza de 800 ml de acetonitrilo para dar 62,32 g de compuesto del título.

P.F. 185,5-187,5°C

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,70, 4,64, 6,89, 7,03, 9,66 ppm

IR 1705, 1617, 1461, 1432, 1284, 1114, 1025, 729 cm^{-1} .

HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}_1$ 263,1031, hallado 263,1025.

Anál. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; hallado: C, 59,29; H, 5,40; N, 10,63.

Preparación 4 7-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (A-5 del Cuadro A)

A una suspensión helada de 26,2 g de 7-(4-morfolinilcarbonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de la Preparación 3 en 350 ml de tetrahidrofurano seco bajo argón se le agrega en porciones 7,6 g de hidruro de aluminio y litio. La mezcla total se revuelve mientras se deja aumentar lentamente la temperatura de la reacción hasta la ambiente a medida que se funde el hielo en el baño de enfriamiento. La reducción se continúa hasta el día siguiente, la mezcla de reacción se vuelve a enfriar entonces hasta 0°C y se detiene con el agregado cauteloso y sucesivo de 7 ml de agua disuelta en 15 ml de tetrahidrofurano, 7 ml de NaOH 3N y 21 ml de agua. Se agregan diclorometano (350 ml) y Na_2SO_4 anhidro (10 g), y la mezcla se revuelve enérgicamente durante 20 minutos. La mezcla después se filtra y el sólido se lava con varias porciones de diclorometano. El filtrado se concentra a presión reducida para dar 24,98 g de compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3) δ 2,42, 3,35, 3,41, 3,68, 4,24, 6,54, 6,69, 6,75 ppm

IR 3370, 2854, 1518, 1350, 1295, 1115, 1006, 863 cm^{-1} .

EI MS (espectroscopía de masa por impacto electrónico) m/z 235

Preparación 5 9-(4-Morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxilato de etilo (A-7 del Cuadro A)

Una mezcla de 9,37 g de 7-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina de la Preparación 4 y 10,4 g de etoximetilenmalonato de dietilo se revuelve y se calienta a 140°C durante 2 horas. Durante este lapso, el etanol formado en la reacción se elimina con un aparato de destilación adjunto al matraz de reacción. La reacción se enfría entonces al vacío para dar la enamina intermediaria A-6 como un aceite amarillo. Éste se disuelve en 20 ml de diclorometano y se agrega a una solución revuelta de 8,5 g de pentóxido de fósforo en 52 ml de ácido

metanosulfónico. Durante el agregado la temperatura de reacción se mantiene debajo de 30°C controlando la velocidad de adición y por enfriamiento externo del matraz. La mezcla total se calienta a 50°C durante 18 horas y después se enfría hasta 0°C, se diluye con diclorometano y agua, y se alcaliniza cuidadosamente agregando NaOH 10M. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con dos porciones más de diclorometano. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar un sólido moreno. La recrystalización de acetonitrilo provee 10,0 g de compuesto del título.

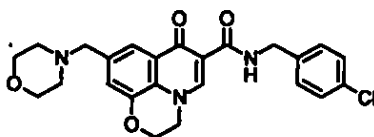
P.F. 216-218°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,40, 2,44, 3,55, 3,70, 4,27, 4,37, 4,50, 7,28, 7,94, 8,30 ppm

IR 1722, 1689, 1601, 1556, 1504, 1318, 1290, 1247, 1117, 1070, 1032, 880, 807 cm⁻¹.

Anál. Calc. para C₁₉H₂₂N₂O₅: C, 63,67; H, 6,19; N, 7,82; Hallado: C, 63,52; H, 6,21; N, 7,80.

Ejemplo 1 N-(4-Clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-1,4]oxazin-[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (A-8 del Cuadro A) [PNU-246962]



Una mezcla de 4,81 g de 9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxilato de etilo de la Preparación 5 y 7,7 g de *p*-clorobencilamina se calienta bajo argón a 150°C durante 18 horas, después de lo cual la mayor parte del exceso de amina se elimina por destilación al vacío. El residuo sólido se tritura con hexano, se filtra, se lava con hexano y se seca al vacío. El sólido resultante se cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano para dar 5,90 g de la amida como un sólido blanco. La recrystalización de metil-etilcetona produce 5,01 g de compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,45, 3,58, 3,70, 4,33, 4,51, 4,64, 7,3, 7,94, 8,66, 10,45 ppm

IR (trituration en aceite mineral) 1651, 1625, 1609, 1558, 1504, 1419, 1316, 1289, 1267, 1116, 1083, 1008, 866, 808, 798 cm⁻¹.

Anál. Calc. para C₂₄H₂₄ClN₃O₄: C, 63,50; H, 5,33; N, 9,26; Cl, 7,81; Hallado: C, 63,47; H, 5,37; N, 9,22; Cl, 7,82.

Preparación 6 **Ácido 2,3-difluoro-5-yodobenzoico y ácido 2,3-difluoro-6-yodobenzoico**
(B-2 del Cuadro B)

A una solución revuelta de 6,7 ml de diisopropilamina en 80 ml de tetrahidrofurano seco, cubierta con argón y enfriada hasta -78°C , se le agrega gota a gota 27 ml de una solución 1,6M de *n*-butillitio en hexano. La solución se calienta hasta 0°C , se mantiene a esa temperatura durante 10 min y después se vuelve a enfriar hasta -78°C . A la solución se le agrega 4,82 ml de 1,2-difluoro-4-yodobenceno y la solución se revuelve durante 75 min a -78°C antes de transferirse rápidamente mediante una cánula a un exceso de CO_2 sólido suspendido en éter. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, después se divide por partición entre éter y NaOH diluido. La fase acuosa se acidifica con HCl diluido y el precipitado resultante se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida para dar 12,5 g de los ácidos mezclados como un aceite moreno que cristaliza como una masa sólida.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 6,99, 7,61, 7,71, 8,10 ppm.

Preparación 7 **3-(2,3-Difluoro-5-yodofenil)-3-oxopropanoato de etilo** (B-3 del Cuadro B)

A una solución revuelta de 11,4 g de la mezcla de ácidos difluoroyodobenzoicos obtenida en la Preparación 6 en 40 ml de tetrahidrofurano seco, bajo argón se le agrega en porciones 7,78 g de carbonildiimidazol y 100 mg de dimetilaminopiridina. La solución se revuelve durante 18 horas a la temperatura ambiente. Al mismo tiempo, se suspende 7,48 g de malonato de etilo y potasio en 40 ml de acetonitrilo seco bajo argón, y a la suspensión se le agregan 5,1 ml de clorotrimetilsilano. La mezcla se revuelve durante 18 h, después se enfría hasta 0°C durante el agregado de 12,5 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Después de 1 h, se le agrega con una cánula la solución de imidazoluro de acilo y la mezcla resultante se revuelve durante 1-3 horas. La mezcla se divide entonces por partición entre éter y exceso de HCl diluido frío, y la fase orgánica se lava con HCl diluido y salmuera y se seca (MgSO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido por cromatografía en tubo a mediana presión del residuo sobre sílice, usando acetato de etilo al 5% en heptano, produce 3,61 g de compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1,34, 4,28, 5,80, 7,57, 7,95, 12,65 ppm

IR 2989, 1652, 1623, 1490, 1421, 1216, 1037, 960, 800 cm^{-1} .

Preparación 8 **(E,Z)-2-(2,3-Difluoro-5-yodobenzoil)-3-[(2-hidroxietil)amino]-2-propenoato de etilo** (B-4 del Cuadro B, R=H)

Una solución de 1,77 g de 3-(2,3-difluoro-5-yodofenil)-3-oxopropanoato de etilo de la Preparación 7 y 1,3 ml de ortoformiato de trietilo en 5 ml de anhídrido acético se refluja durante 3 horas y después se concentra al vacío hasta un aceite. Éste se disuelve en 5 ml de etanol y a la solución revuelta se le agrega 0,60 ml de etanolamina. La solución resultante se revuelve durante 18 horas y después se concentra a presión reducida. La cromatografía en tubo a mediana presión del aceite residual sobre sílice, usando acetato de etilo al 50-75% en diclorometano, produce 2,06 g de compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,93, 1,04, 3,3, 3,56, 3,76, 3,9-4,2, 7,37, 7,49, 8,17, 9,75, 10,50 ppm

IR 3400, 2982, 1676, 1635, 1481, 1430, 1313, 1215, 1056 cm^{-1} .

Preparación 9 9-Yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxilato de etilo (B-5 del Cuadro B, R=H)

Una mezcla revuelta de 883 mg de (E,Z)-2-(2,3-difluoro-5-yodobenzoil)-3-[(2-hidroxietil)-amino]-2-propenoato de etilo de la Preparación 8 y 630 mg de carbonato de potasio pulverizado en 10 ml de dimetilformamida se calienta a 95°C durante 3,5 horas, después se enfría y se agrega a 120 ml de agua conteniendo 4 ml de HCl 6N. El producto precipitado se extrae con cloroformo y la fase orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. La cromatografía en tubo a mediana presión del residuo sobre sílice, usando metanol al 2% en diclorometano, produce 580 mg de compuesto del título. Se puede preparar una muestra analítica por recristalización de acetonitrilo.

P.F. $\sim$ 270°C

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,40, 4,32, 4,37, 4,51, 7,54, 8,31, 8,38

IR 3077, 1718, 1626, 1576, 1552, 1283, 1252, 1158, 800, 719 cm^{-1}

HRMS ($m+H$) 385,9908

Anál. Hallado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{I}$: C, 43,57; H, 3,24; N, 3,63.

Preparación 10 N-(4-Clorobencil)-9-yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida (Fórmula B-6 del Cuadro B, R=H)

Una mezcla de 575 mg de 9-yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxilato de etilo de la Preparación 9 y 2,0 g de *p*-clorobencilamina se calienta a 160°C durante 16 horas, después se enfría y se trata con 20 ml de HCl 1N. Después de revolver enérgicamente durante 30 minutos, el sólido se filtra, se lava bien con agua y se seca al vacío. El sólido se tritura

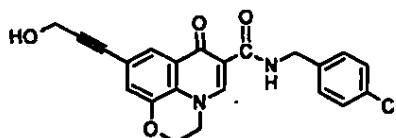
adicionalmente con éter y diclorometano para dar 563 mg de compuesto del título como un sólido coral pálido.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{tetrahidrofurano}$) δ 4,43, 4,53, 4,64, 7,32, 7,63, 8,32, 8,76 ppm

HRMS ($m+H$) 480,9828

Anál. Hallado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ Cl: C, 47,55; H, 2,89; N, 5,74.

Ejemplo 2 **N-(4-Clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (B-7 del Cuadro B, R=H)**



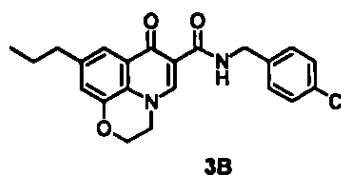
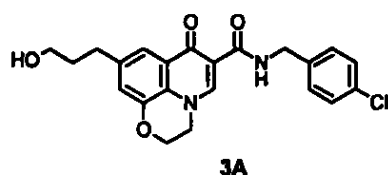
A una mezcla de 539 mg de N-(4-clorobencil)-9-yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida de la Preparación 10, 78 mg de yoduro de cobre (I) y 30 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio en 11 ml de dietilamina, revuelta enérgicamente bajo argón, se le agrega 82 μl de alcohol propargílico. La mezcla se revuelve durante 18 horas, después se diluye con un poco de metanol y se agrega a 120 ml de agua revuelta. El precipitado sólido se filtra, se lava bien con agua y se seca al vacío. El sólido se disuelve entonces en cloroformo-metanol y la solución se filtra para eliminar las sales de cobre y después se absorbe en gel de sílice. La cromatografía en tubo a mediana presión se eluye con metanol al 2-6% en diclorometano para dar 217 mg de compuesto del título.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 4,39, 4,44, 4,52, 4,63, 7,21, 7,32, 7,91, 8,61 ppm

IR 1643, 1569, 1490, 1450, 1296, 1230, 1087, 1025, 902, 874, 803, 731 cm^{-1}

HRMS ($m+H$) 409,0952.

Ejemplo 3A y 3B **N-(4-Clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (3A) y N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (3B) (B-8 y B-9 del Cuadro B)**



Una mezcla de 50 mg de N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida del Ejemplo 2 y 20 mg de platino al 5% en carbón en 2 ml de 1:1 de tetrahidrofurano-metanol se revuelve enérgicamente en 1 atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 3 horas y después se filtra por tierra de diatomeas. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano. Después de la concentración a presión reducida, las fracciones que eluyen más rápido producen 16,5 mg de N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (3B); las fracciones que eluyen más lento producen en forma similar 27,5 mg de N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (3A).

Las características físicas de 3A son las siguientes:

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,9, 2,82, 3,62, 4,38, 4,51, 4,63, 7,16, 7,31, 7,82, 8,63

IR 3349, 2937, 1647, 1608, 1557, 1504, 1453, 1286, 1053, 805 cm^{-1}

HRMS ($m+H$) 413,1266.

Las características físicas de 3B son las siguientes:

P.F. 205-206°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,94, 1,7, 2,69, 4,31, 4,49, 4,63, 7,11, 7,3, 7,83, 8,64, 10,5 ppm

IR 3040, 2929, 1651, 1609, 1558, 1504, 805 cm^{-1}

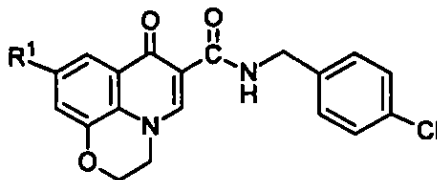
HRMS ($m+H$) 397,1316

Análisis Hallado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C, 66,35; H, 5,37; N, 7,03.

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en donde R¹ es C₁₋₆ alquilo, substituido opcionalmente con -OH, -OC₁₋₄ alquilo o het;
 en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente insaturado en forma parcial;
 en donde het es un radical de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido de oxígeno, azufre y N;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, solvato, tautómero, isómero óptico o derivado prodroga del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es propilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es 3-hidroxipropilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es 3-hidroxi-1-propinilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde het es morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es 4-morfolinilmetilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
 - (a) N-(4-clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,
 - (b) N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,

- (c) N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida o
- (d) N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que es la N-(4-clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida.

9. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable. *to*

10. Un método para tratar o prevenir infecciones por herpesvirus que consiste en administrar un compuesto de la reivindicación 1 a un mamífero que necesita del mismo. *A A*

11. El método de la reivindicación 10, en donde dicho herpesvirus es el herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 7 ó herpesvirus humano 8. ✓

12. El método de la reivindicación 10, en donde dicho herpesvirus es el citomegalovirus humano. *to ✓*

13. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra por vía oral, parenteral o tópica. *to ✓*

14. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se usa en una cantidad de alrededor de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal. *to ✓*

15. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se usa en una cantidad de alrededor de 1 a 30 mg/kg de peso corporal. *to ✓*

16. Un método para inhibir una ADN polimerasa viral, que consiste en poner en contacto la polimerasa con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de la reivindicación 1. *to ✓*



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISI

Radicacion : 00074929 00000000 Folios: 26
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:26:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (22)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

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
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-74929

Fecha: 4 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 29 de noviembre de 1996,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de Protocolo N° 305, obra el poder
N° 17.109 conferido por PHARMACIA &
UPJOHN COMPANY

domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan, E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si

Revisado 202022

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-74929**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000).

SI ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

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

OBSERVACIONES 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.

Bogotá, D.C., 4 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1926
00 074.929
A61 K 31/165 || 3/5375 || 31/12

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.
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.,
Noviembre 22, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007



31 28

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES RINTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-74929

AUT 3574

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLORED A.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiér es e 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 complement e los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirti endo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

28 NOV. 2000

Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPED ES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

28 NOV. 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia