

528

528

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05000439 00000002 Folios: 24

Fecha (IMP): 2005-12-13 17:21:06

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 444 RESPUESTA

Recomendación: PARA NOTIFICAR DE RESULTOS RESPUESTA

Ref.: Expediente N° 05-080.439

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ALCALOIDES DE TERPENO  
ANTIPARASITARIOS"

Solicitante: PFIZER INC.

**RESPUESTA AL OFICIO N°. 9724 NOTIFICADO**

**POR FIJACION EN LISTA No. 419, DE FECHA 21 DE OCTUBRE DE 2005,**

**(EXAMEN DE FORMA)**

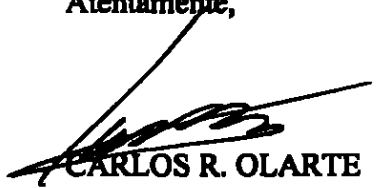
CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, la traducción de la totalidad del Examen Preliminar Internacional, según lo previsto en el Art. 36.2.b del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, en concordancia con el Art. 39 de la Decisión 486.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

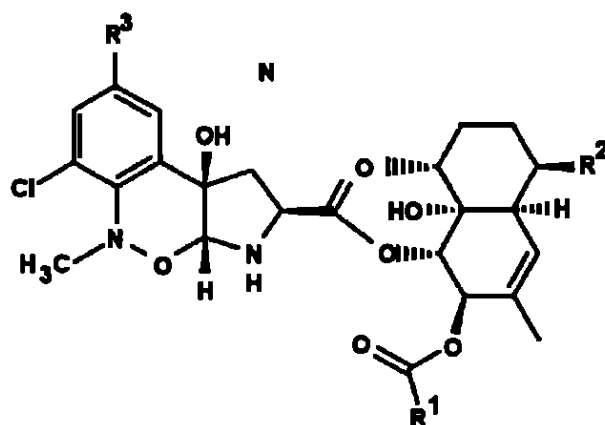
3. En respuesta a la tercera observación del Examinador, me permito informar a ese Despacho que el motivo por el cual el Sr. Trevor Lumb aparece con diferentes cargos en distintas compañías, tales como Pharmacia & Upjohn Company, Pfizer Products Inc., Pfizer Inc., Warner-Lambert Company LLC, se debe a la vinculación empresarial que existe entre las mismas y el carácter de alto funcionario que ostenta el Sr. Lumb al interior de la organización Pfizer y vinculadas.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
CC. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Traducción del Examen Preliminar Internacional  
Documento de Cesión



### Procedimientos Genéricos

#### Procedimiento Genérico A

Se añadió metanol (3 ml) a la amina correspondiente (0,39 mmol, 1,5 equiv.), que se pone en un bloque de reacción Stem®. En los casos en los que la amina era una sal amónica, se añadió trietilamina (55 µl, 0,4 mmol). Se añadió una solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-([[(1,1-dimetiletil)oxi] carbonil]oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxil-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 160, 200 mg, 0,26 mmol) en metanol (2 ml, calidad analítica) y las mezclas de reacción se taparon con un tapón septum de caucho y se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió hidruro de boro sobre Amberlite® IRA400 (200 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de filtro (Isolute™, 6 ml), el residuo se lavó con metanol (2 ml) y el filtrado se concentró en una corriente de nitrógeno. Al producto bruto resultante se le añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 N en dioxano, 2 ml), la mezcla se agitó en un agitador orbital durante 10 min, se transfirió a una placa caliente (50°C) y se concentró en una corriente de nitrógeno durante 40 min. Se añadió trietilamina (20% v/v en diclorometano, 2 ml) y la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno, seguido de la adición y evaporación de trietilamina (20% v/v en diclorometano, 2 ml). Después, el producto de reacción bruto se disolvió en acetonitrilo:

531

dimetilsulfóxido (4:1, 1 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 x 150 mm Phenomenex Magellen C18 de 5  $\mu$ ) usando un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético al 0,1%:acetonitrilo (de 95:5 a 5:95). La evaporación del eluyente en un sistema Genevac dio el producto final.

#### Procedimiento Genérico B

A la amina correspondiente (0,33 mmol, 1,5 equiv.) se le añadió una solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 160, 170 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (2 ml). En los casos en los que la amina era una sal amónica, se añadió trietilamina (55  $\mu$ l, 0,4 mmol). A la reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (93 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó en un bloque de reacción Stem® durante 18 h. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (4 ml) y agua (2 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. Las fases se separaron por medio de un cartucho de filtro con una frita hidrófoba (medio de filtro Whatman de 12 ml 1PS) y el filtrado orgánico se concentró en una corriente de nitrógeno. Al producto bruto resultante se le añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 N en dioxano, 2 ml), la mezcla se agitó en un agitador orbital durante 10 min, se transfirió a una placa caliente (50°C) y se concentró en una corriente de nitrógeno durante 40 min. Se añadió trietilamina (al 20% v/v en diclorometano, 2 ml) y la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno, seguido de la adición y evaporación de más trietilamina (al 20% v/v en diclorometano, 2 ml). Después, el producto de reacción bruto se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:dimetilsulfóxido (4:1, 1 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 x 150 mm Phenomenex Magellen C18 de 5  $\mu$ ) usando un gradiente de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo (de 95:5 a 5:95). La evaporación del eluyente en un sistema Genevac dio el producto final.

### Procedimiento Genérico C

Una solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo (Preparación 141, 21 mg, 0,0375 mmol), la amina (0,1 mmol), triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (26 mg, 0,1 mmol), trietilamina (20 µl, 0,15 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se inyectó directamente en la columna de HPLC para la purificación usando un gradiente de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo (de 95:5 a 5:95). El producto purificado se obtuvo después de la evaporación de los disolventes en un sistema Genevac.

La autopurificación se realizó usando un sistema de HPLC Gilson usando una columna Phenomenex Magellen® de 150 mm x 10 mm 5 µ ODS a temperatura ambiente. La elución se formó en gradientes a partir de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo (de 95:5 a 5:95) durante 12 min. Los productos se detectaron por UV a 215 nm. Todas las fracciones de la autopurificación se analizaron por inyección en bucle en un espectrómetro de masas de un único cuadrupolo Micromass "Platform LC"® con sonda de IQPA.

### Procedimiento Genérico D

A una solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-((1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo)-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 160, 200 mg, 0,26 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió la amina primaria correspondiente (0,52 mmol, 2 equiv.). Se añadió trietilamina (80 µl, 0,58 mmol) en los casos en los que la amina era una sal amónica. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en un bloque de

reacción Stern®. Después, se añadió hidruro de boro sobre Amberlite® IRA400 (Aldrich, resina de 2,5 mmol/g, 150 mg, 0,38 mmol) y la agitación continuó durante 2,5 días. La mezcla de reacción se filtró usando un cartucho de filtro desechable (6 ml) y el residuo se aclaró con metanol. Se añadió 4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero (Aldrich, resina de 2,8 mmol/g, 180 mg, 0,5 mmol) para eliminar el exceso de amina y después la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró usando cartuchos de filtro desechables (6 ml), el residuo se aclaró con metanol y el filtrado se concentró en una corriente de nitrógeno. El producto bruto se disolvió en diclorometano (20 ml). De esta mezcla de reacción se añadieron (5 ml) a piridina anhidra (8 µl, 0,10 mmol) y se añadió el cloruro de ácido correspondiente (0,1 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno. Al producto bruto resultante se le añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 N en dioxano, 2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se transfirió a una placa caliente (50°C) y se concentró en una corriente de nitrógeno. Se añadió trietilamina (al 20% v/v en diclorometano, 2 ml) y la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno. Después, el producto de reacción bruto se disolvió en acetonitrilo:dimetilsulfóxido (8:1, 1 ml), se filtró usando un filtro de HPLC Whatman y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 x 150 mm Phenomenex Magellen C18 de 5 µm), usando un gradiente de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo variando de 95:5 a 5:95, La evaporación del eluyente en un sistema Genevac dio el producto final.

#### Procedimiento Genérico E

A la solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxil-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*il*]-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 160, 100 mg, 0,13 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió la amina correspondiente (0,52 mmol, 4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió hidruro de boro sobre Amberlite® IRA400

534

(Aldrich, resina de 2,5 mmol/g, 77 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó con un agitador orbital a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió bencloxibenzaldehído, unido a polímero (Aldrich, resina de 2,8 mmol/g, 460 mg, 1,29 mmol) para eliminar el exceso de amina y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró a sequedad en una corriente de nitrógeno. Una solución del producto bruto (0,064 mmol) en diclorometano se puso en una placa de 48 pocillos (Flexchem Synthesis Block) y se añadió *N*-metilmorfolina unida a polímero (resina de 3,0 mmol/g, 32 mg, 0,096 mmol) por medio de una placa de administración. Se añadió el cloruro de ácido correspondiente (0,16 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió *tris*(2-aminoetil)amina unida a polímero (resina de 4,8 mmol/g, 41 mg, 0,2 mmol) con una placa de administración y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró en otro bloque de 48 pocillos y los filtrados se concentraron en una corriente de nitrógeno. El residuo bruto se disolvió en cloruro de hidrógeno (solución 1 M en ácido acético, 0,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad en una corriente de nitrógeno. Después, el producto de reacción bruto se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 x 150 mm Phenomenex Magellen C18 5 $\mu$ ), usando un gradiente de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo (de 95:5 a 5:95). La evaporación del eluyente en un sistema Genevac dio el producto.

#### Procedimiento Genérico G

A una solución del ácido (2*R*)-2-[(1*R*,4*R*,4*aS*,5*R*,6*R*)-5-(((2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-3-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-9*b*-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)oxi)-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-il]carbonil)oxi)-6-(acetiloxi)-4*a*-hidroxi-4,7-dimetil-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-octahidronaftalen-1-il]propanolco (Preparación 181, 200 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (Aldrich, 58 mg, 0,38 mmol) y sal clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (96 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución de la amina correspondiente (0,38 mmol) en

45

diclorometano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2 ml) y agua (7 ml) y se agitó vigorosamente durante 45 min. Las fases se separaron por medio de un cartucho de filtro con una frita hidrófoba (medio de filtro Whatman de 12 ml 1PS) y el filtrado orgánico se concentró en una corriente de nitrógeno seguido del secado al vacío. A una solución del producto bruto en dioxano (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en una solución de dioxano, 2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante 40 min (placa caliente a 50°C), después se añadió una solución de trietilamina en diclorometano (al 25% v/v, 2 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El producto de reacción bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 x 150 mm Phenomenex Magellen C18 5 µ), usando un gradiente de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo (de 95:5 a 5:95). La evaporación del eluyente en un sistema Genevac dio el producto.

Los Ejemplos dados en la siguiente Tabla 1 se prepararon mediante los procedimientos indicados anteriormente y la Tabla incluye los datos de caracterización física para cada compuesto sintetizado. La síntesis de diversos compuestos representativos también se describe con más detalle después de la Tabla 2. La Tabla 2 indica los compuestos precursores usados en la síntesis de los compuestos de la invención.

Tabla 1: Tabla de Ejemplos

| Ej. N° | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Datos*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | (2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,9 <i>bR</i> )-6-cloro-9 <i>b</i> -hidroxi-5-metil-1,2,3,3 <i>a</i> ,5,9 <i>b</i> -hexahidropirrol[2,3- <i>c</i> ][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> )-2-(acetiloxi)-8 <i>a</i> -hidroxi-3,8-dimetil-5-(1-metiletil)-1,2,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,8 <i>a</i> -octahidronaftalen-1-ilo | datos de *RMN dados para las sales acetato o trifluoroacetato<br>EM (EN): M/Z [MH+] = 563,3<br>C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> + H requiere 563,25. RMN (CDCl <sub>3</sub> , datos seleccionados): 0,6 (d, 3H), 0,9-1,1 (m, 7H), 1,9 (septuplete, 1H), 2,1 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 5,2 (s, 1H), 7,2 (d, 1H). |

536

**(2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(hexanoiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-(1-metiletenil)-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo**

A una solución de **(2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2,8*a*-dihidroxi-3,8-dimetil-5-(1-metiletenil)-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo** (Preparación 139, 51 mg, 0,10 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió anhídrido hexanoico (43 mg, 0,2 mmol) y la mezcla resultante permaneció a temperatura ambiente durante un fin de semana. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (10 g) eluyendo con hexano:acetato de etilo (2:1). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (43 mg, 97%).

**Ejemplo 4: (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo**

A **(2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-5-[2-hidroxi-1-metiletil]-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo** (Preparación 140, 63,8 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1,1 ml) se le añadieron anhídrido acético (22 mg, 20  $\mu$ l, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14,3 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, dando una goma. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (60:40). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío, dando el producto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 61%).

**Ejemplo 5: (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-**

con hexano:acetato de etilo (2:1). Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se retiró al vacío, dando el producto del título (150 mg, 61%).

**Ejemplo 15:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(formiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-(1-metiletenil)-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 14 sustituyendo el ácido (acetiloxi)acético con ácido fórmico disponible en el mercado (20  $\mu$ l, 0,53 mmol), dando el compuesto del título (160 mg, 73%).

**Ejemplo 16:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-(1-metiletenil)-2-[3,3,3-trifluoropropanoil)oxi]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 14 sustituyendo ácido (acetiloxi)acético con ácido 3,3,3-trifluoropropiónico disponible en el mercado, dando el compuesto del título (165 mg, 66%).

**Ejemplo 17:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[4-(etiloxi)-1-metil-4-oxobut-2-enil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo

Una solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-hidroxi-5-metil-1,2,3,3*a*,5,9*b*-hexahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-ilo (Preparación 141, 94 mg, 0,163 mmol) y carbetoquímetilen trifenilfosforano (68 mg, 0,195 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3

A (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-{(1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-5-[2-hidroxi-1-metiletil]-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 157, 200 mg, 0,26 mmol) en diclorometano a -78°C se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (45 mg, 34 µl, 0,28 mmol) durante 10 minutos. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (34 µl, 0,28 mmol). De nuevo, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con hexano:éter (1:2). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, dando el intermedio Boc-protégido (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-{(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[2-fluoro-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)-3-(1,1-dimetiletilo) en forma de un sólido blanco (172 mg, 86%).

A una solución del intermedio Boc-protégido (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-{(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[2-fluoro-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)-3-(1,1-dimetiletilo) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (12 N, 1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, dando una espuma (125 mg, 83%). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (2:1 y después 1:1). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío, dando un sólido blanco

72 539

**Preparación 23: 11-(Fenilmetil)-3,11-diazatriciclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]trideca-2,4,6-trieno**

A una solución de 3-azatriciclo[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]dodeca-2,4,6-trieno-10,11-diol (Preparación 24, 1,16 g, 6,07 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió peryodato sódico (1,35 g, 6,07 mmol) en agua (20 ml), produciendo una suspensión amarilla. Después de 15 min, se añadieron agua y acetato de etilo y las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (4 x 50 ml) y después con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), dando un aceite naranja. El aceite se diluyó con dicloroetano (50 ml) y se añadió bencilamina (0,65 g, 6,07 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (4,12 g, 19,4 mmol). Después de 7 h, se añadieron una solución saturada de carbonato ácido sódico (75 ml) y acetato de etilo (75 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, dando el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (0,80 g, 50%).

**Preparación 24: 3-azatriciclo[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]dodeca-2,4,6-trieno-10,11-diol**

Una mezcla de 3-azatriciclo[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]dodeca-2,4,6,10-tetraeno (Preparación 25, 0,96 g, 6,11 mmol), *N*-óxido de trimetilamina dihidrato (0,75 g, 6,73 mmol) y tetróxido de osmio (solución al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, 2 µl) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 18 h. Se añadió una porción más de tetróxido de osmio (solución al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, aprox. 1 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía eluyendo con hexano y después con acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,16 g, 100%).

12540

**Preparación 33: bis(O-metiloxima) de 3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-6,7-dicarbaldéhid**

A una solución de 9-(fenilmetil)-9-azatriciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>]undecano-3,4-diol (Preparación 34, 6,0 g, 21,9 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió peryodato sódico (5,0 g, 23,3 mmol) en agua (50 ml). Se formó una suspensión densa, se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y carbonato sódico saturado (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, y después con salmuera antes de secarse (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentrarse, dando un aceite naranja (6,14 g). Al aceite bruto se le añadieron metanol (75 ml) y agua (75 ml), seguido de clorhidrato de metoxilamina (7,34 g, 87,9 mmol) y acetato sódico (12,62 g, 153,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó y después se calentó en un baño de vapor durante aprox. 15 min, dando una solución transparente, y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y una solución de carbonato sódico (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un aceite (5,0 g, 69%).

**Preparación 34: 9-(Fenilmetil)-9-azatriciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>]undecano-3,4-diol**

Una solución de 9-(fenilmetil)-9-azatriciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>]undec-3-eno (Preparación 35, 6,7 g, 28,0 mmol), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (3,45 g, 29,45 mmol) y tetróxido de osmio (al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, 2 µl) en acetona (50 ml) se agitó durante 18 h. Se añadieron florisil e hidrogenosulfito sódico acuoso (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se filtró. Se añadió metanol (50 ml) y la mezcla de reacción se concentró, dando un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexano (50:50), dando un aceite (6,2 g, 80%) que cristaliza después del reposo.

1454

**Preparación 35: 9-(fenilmetil)-9-azatriciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>]undec-3-eno**

A una solución agitada de triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-3-eno-8,9-diol (Preparación 36, 6,24 g, 37,6 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió peryodato sódico (8,04 g, 37,6 mmol) en agua (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El aceite bruto (6,1 g, 37,1 mmol) se diluyó con dicloroetano (400 ml) y se añadió bencilamina (3,98 g, 37,1 mmol). Después de 3 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (25,23 g, 119 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución saturada de carbonato sódico (200 ml), y después de 30 min las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:diclorometano (10:90), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,7 g, 75%)

**Preparación 36: Triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-3-eno-8,9-diol**

Una suspensión de triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-3,8-dieno (26,5 g, 0,2 mol), *N*-óxido de trimetilamina dihidrato (22,3 g, 0,2 mol) y tetróxido de osmio (solución al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, 2 µl) en diclorometano (200 ml) se agitó durante 18 h. Se añadió una porción más de tetróxido de osmio (solución al 2,5% en peso en 2-metil-2-propanol, aprox. 2 µl), se añadieron agua (25 ml) y acetona (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h más. Se añadieron piridina (0,5 ml) y acetato de tetrabutilamonio (0,5 g). Se añadieron florisil (10 g) y una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y el producto se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y después se concentraron, dando un aceite. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexano (10:90) y después con acetato de etilo, dando un sólido ceroso (6,5 g, 19%).

B 542

La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo gomoso se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (5:95), dando el producto en forma de un aceite (400 mg).

**Preparación 167:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[2,2-difluoro-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*il*]-3-(1,1-dimetiletilo)

A una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (41  $\mu\text{l}$ , 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución de (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*il*]-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 160, 200 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) durante 2 minutos. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío, dando el producto bruto (145 mg, 59%). Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (de 10:1 a 3:1). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío, dando el producto del título (38 mg, 19%).

**Preparación 168:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[2,2-difluoro-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*il*]-3-(1,1-dimetiletilo)

70 543

(95 mg). La mezcla de reacción se calentó a 75°C y después de 1,5 h la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el metanol. La solución resultante se diluyó con éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con carbonato ácido sódico (3 x 30 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con éter dietílico (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

**Preparación 176:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-((((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-((1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-((1*R*)-2-(ciclopropilamino)-1-metiletil)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)-3-(1,1-dimetiletilo)

A (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-((((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-((1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-5-[1-metil-2-oxoetil]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 160, 0,56 g, 0,73 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se le añadió ciclopropilamina (50 µl, 0,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,21 g, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de carbonato ácido sódico. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (0,56 g, 96%).

**Preparación 177:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-((((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3(3*aH*)-dicarboxilato de 2-((1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-5-{2-[acetil(ciclopropil)amino]-1-metiletil}-2-(acetiloxi)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)-3-(1,1-dimetiletilo)

17-544

**Preparación 179:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3-(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-(2-{ciclopropil[(metiloxi)carbonil]amino}-1-metiletil)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]-3-(1,1-dimetiletilo)

**A** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3-(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[(1*R*)-2-(ciclopropilamino)-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 176, 98 mg, 0,12 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,12 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadió piridina (50 µl, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h, antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse con agua, ácido cítrico (al 20% p/v) y de nuevo con agua. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido vidrioso amarillo (108 mg, 100%).

**Preparación 180:** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3-(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-(2-{ciclopropil[(etilamino)carbonil]amino}-1-metiletil)-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]-3-(1,1-dimetiletilo)

**A** (2*S*,3*aR*,9*bR*)-6-cloro-9*b*-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)-5-metil-1,2,5,9*b*-tetrahidropirrol[2,3-*c*][2,1]benzoxazin-2,3-(3*aH*)-dicarboxilato de 2-[(1*S*,2*R*,4*aS*,5*S*,8*R*,8*aR*)-2-(acetiloxi)-5-[(1*R*)-2-(ciclopropilamino)-1-metiletil]-8*a*-hidroxi-3,8-dimetil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]-3-(1,1-dimetiletilo) (Preparación 176, 0,16 g, 0,2 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) enfriado a 0°C se le añadió gota a gota isocianato de etilo (0,017 ml, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno.

18 SW

## CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **ALCALOIDES DE TERPENOS ANTIPARASITARIOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

(Fdo) Nathan Anthony Logan CHUBB  
Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 – Nathan Anthony Logan CHUBB

(Fdo) Douglas James CRITCHER  
Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 – Douglas James CRITCHER

(Fdo) James John ESHELBY  
Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 – James John ESHELBY

(Fdo) Graham LUNN  
Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 – Graham LUNN

(Fdo) Andrew John RUDGE  
Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 - Andrew John RUDGE

(Fdo) Nigel Derek WALSHE  
Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 – Nigel Derek WALSHE

PA 546

(Fdo) Paul Heinrich WIEDENAU

Sandwich Kent, England 6-octubre-2005 · Paul Heinrich WIEDENAU

(Fdo) David Howard WILLIAMS

Sandwich Kent, England 11-octubre-2005 – David Howard WILLIAMS

**EJECUCION**

Certificado verificado y autenticado en la ciudad de Egham en Surrey este  
21 de octubre de 2005 (Fdo) Kenneth Greenwood

Notario público

Horne Engall y Freeman

(Sello Oficial)

70547

**APOSTILLA**

**(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)**

**REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

**País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

**Este es documento público**

- 2. Ha sido firmado por      Kenneth Greenwood**
- 3. Actuando en calidad de Notario Público**
- 4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público**

**Certificado**

- 5. En Londres                      6. El 21 de octubre de 2005**
- 7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.**
- 8. Número      G837233**

- |                                                                          |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>9. Sello/Estampilla</b>                                               | <b>10. Firma</b>                                         |
| <b>(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad).</b> | <b>(Fdo) P. Hunting<br/>Por el secretario de Estado.</b> |

PA 568

## CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **ALCALOIDES DE TERPENOS ANTIPARASITARIOS**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

**PFIZER LTD.**

(Fdo). KEITH S. RUDDOCK

Paris, Francia, 11 de Octubre de 2005 – KEITH S. RUDDOCK, MAYOR  
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES

## EJECUCION

Certificado verificado y autenticado en la ciudad de Egham en Surrey este  
21 de octubre de 2005 (Fdo) Kenneth Greenwood  
Notario público  
Horne Engall y Freeman  
(Sello Oficial)

77549

**APOSTILLA**

**(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)**

**REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

**País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

**Este es documento público**

**2. Ha sido firmado por Kenneth Greenwood**

**3. Actuando en calidad de Notario Público**

**4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público**

|                      |                                    |
|----------------------|------------------------------------|
|                      | <b>Certificado</b>                 |
| <b>5. En Londres</b> | <b>6. El 21 de octubre de 2005</b> |

**7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.**

**8. Número G837234**

|                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| <b>9. Sello/Estampilla</b> | <b>10. Firma</b> |
|----------------------------|------------------|

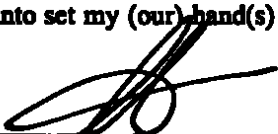
|                                                                          |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad).</b> | <b>(Fdo) P. Hunting<br/>Por el secretario de Estado.</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|

23550

## ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in ANTIPARASITIC TERPENE ALKALOIDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - Nathan Anthony Logan CHUBB

  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - Douglas James CRITCHER

  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - James John ESHEBY

  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - Graham BURN

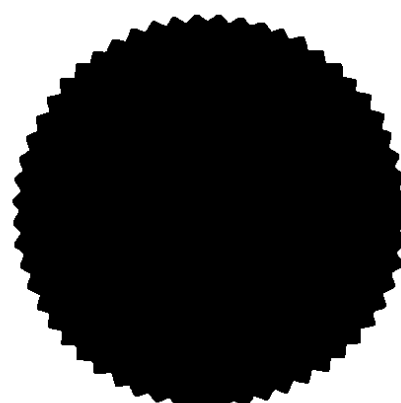
  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - Andrew John RUDGE

  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - Nigel Derek WALSHE

  
6/10/2005  
Place, date and signature - Paul Heinrich WIEDENAU

  
Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - David Howard WILLIAMS

EXECUTION  
Certified Verified and Authenticated  
in the Town Of Egham In Surrey  
This 26<sup>th</sup> Day of Oct 20 05  
KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC  
CONFIDENTIAL AND FREEMAN



4779

**APOSTILLE**

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Kenneth Greenwood  
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 21 October 2005
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G837233**
9. Stamp:  
timbre:
10. Signature: **P. Harding**



*Foreign Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

## ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

**ANTIPARASITIC TERPENE ALKALOIDS**

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

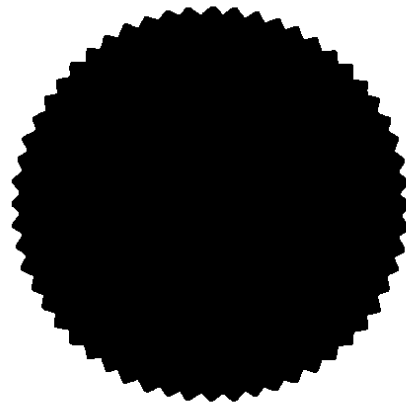
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

**PFIZER LIMITED**



Sandwich, Kent, England, 11 / 10 / 2005 - KEITH S. RUDDOCK, SENIOR DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

EXECUTION  
Certified Verified and Authenticated  
In The Town Of Egham In Surrey  
This 26<sup>th</sup> Day of July 2005  
KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC  
HORNE ENCALL AND FREEMAN



4779

**APOSTILLE**  
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**  
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 21 October 2005

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G837234**

9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **P. Hunting**



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

552

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 552

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
PFIZER INC

|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 05 80439      |
|            | Solicitud internacional    | IB2004/000320 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 14/09/2005    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 416           |
|            | Oficio No.                 | 2174          |
|            | Folios                     | 1             |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

06 DIC. 2005

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10