



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

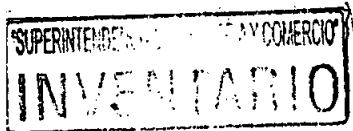
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT



08-91985

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** "ANÁLOGOS DE MERIDIANICINA PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** WYETH.

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ.
T.P. 20.281

22. **BOGOTÁ, D. C.,** SEPTIEMBRE, 2008

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-091985- -00000-0000

Fecha: 2008-09-02 15:56:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐
☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GRAZIANI, Edmund y PONG, Kevin

Dirección: Idris; 15 Samuel Road, Chestnut Ridge, NY 10977, Estados Unidos de América y 61 Eldridge Drive, Robbinsville, NJ 08691, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense y Estadounidense, respectivamente

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/005645

Fecha 05-MAR-07

Publicación Internacional No. WO/2007/103347

Fecha 13-SEP-07

⑥

Título (54)

ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 498/18, A61K 31/436, A61P 25/00, C07D 498/22

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07-MAR-06

(31) Número de Solicitud

60/779,940

⑨

Comprobante de pago No.

08-61886

Fecha 01-AGO-08

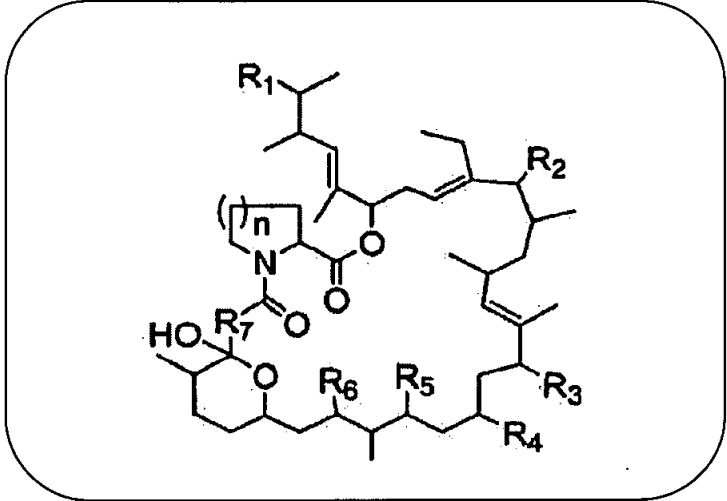
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-091985- -00000-0000

Fecha: 2008-09-02 15:56:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 61,886
FECHA : AGOSTO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79632243	01/08/2008	28,350,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 AGO 2008
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

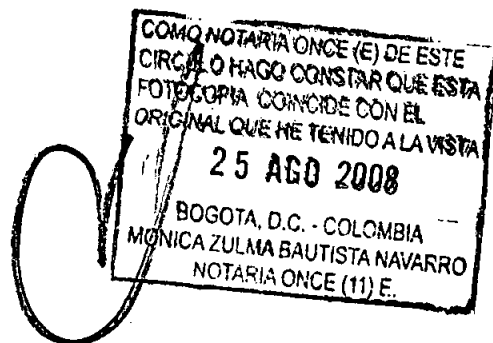
=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

247
RESOLUCION No. 01016
DE 2008

María Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



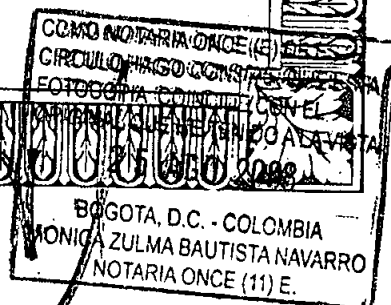
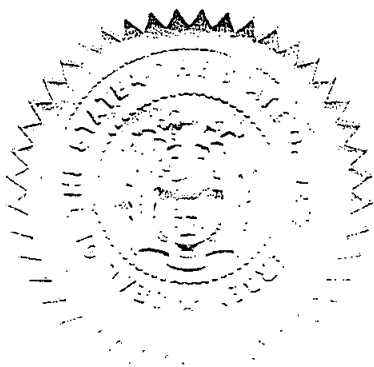
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

In the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

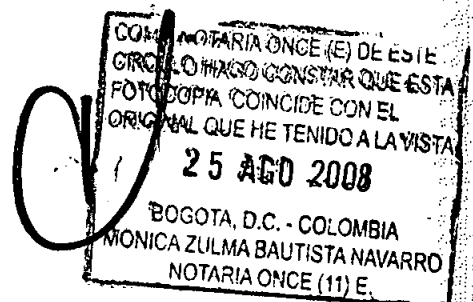
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

1 Que **Gale F. Matthews**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

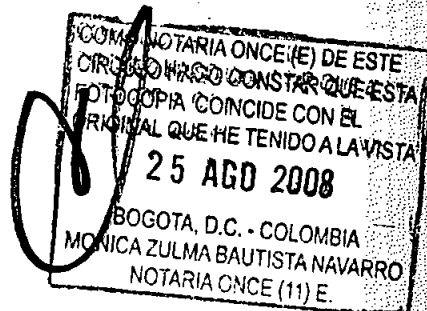
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 484/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 14 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión a WYETH del invento titulado "ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102214

RESOLUCION 47 DE MINJUECIA

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Winifred A. Ventura, Administradora Senior de Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/779,940, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS"), fechada el 16 de marzo de 2006 de Edmund Idris Graziani a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 29 días del mes de julio de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

WYETH

(Fdo.) Winifred A. Ventura
Winifred A. Ventura
Administradora Senior de Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

1

)

Yf
DE MINISTRE DE

(Sello notarial
en relieve)

Cesión de Invento

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 1001-1005.

- (3) NAME: GUY, III, JAMES KEVIN BONG

-

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/779,940 presentada el: 7 de marzo de 2006

[X] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0710
DE MINISTERIO

(Fdo.) Edmund Idris Graziani
EDMUND IDRIS GRAZIANI

16 de marzo de 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 16 días del mes de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí EDMUND IDRIS GRAZIANI, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

**TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0110
DE MINISTERIO**

KEVIN PONG

Fecha .

RECONOCIMIENTO

Estado de _____ }
 Condado de _____ } ss:

A los _____ días del mes de _____ de 2006, compareció personalmente ante mí KEVIN PONG, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

Notario Público

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 1 de agosto de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A335302
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

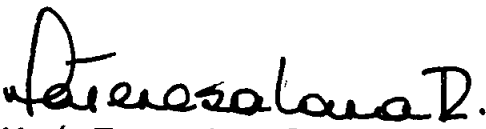
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

13

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF AUGUST 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A335302
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

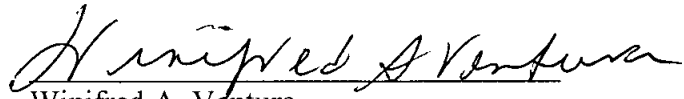
AM102214

AFFIDAVIT

I, Winifred A. Ventura, Senior Foreign Filing Administrator of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/779,940, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "MERIDAMYCIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS") dated 16 March 2006 from Edmund Idris Graziani to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 29th day of July 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

WYETH



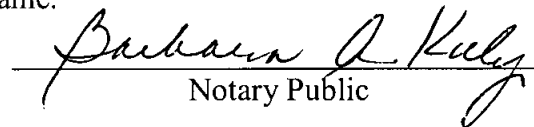
Winifred A. Ventura
Senior Foreign Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 29th day of July 2008, before me personally appeared Winifred A. Ventura, Senior Foreign Filing Administrator of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

17

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: EDMUND IDRIS GRAZIANI
Residence: 15 SAMUEL ROAD, CHESTNUT RIDGE, NY 10977
Citizenship: CANADA

(2) Full Name of Inventor: KEVIN PONG
Residence: 61 ELDRIDGE DRIVE, ROBBINSVILLE, NJ 08691
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
500 Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

MERIDAMYCIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/779,940 filed on: March 7, 2006

☒ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known.

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

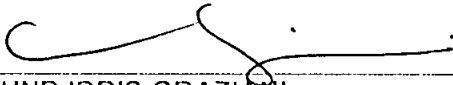
including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

28

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.


EDMUND IDRIS GRAZIANI

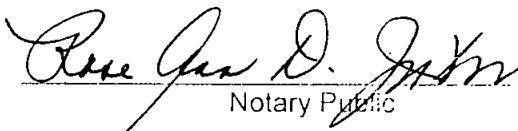
3/16/06
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 16th day of March 2006, EDMUND IDRIS GRAZIANI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007


Notary Public

KEVIN PONG

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____, 2006, **KEVIN PONG** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 485/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 14 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión a WYETH del invento titulado "ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102214

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, Winifred A. Ventura, Administradora Senior de Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/779,940, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS"), fechada el 21 de marzo de 2006 de Kevin Pong a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 29 días del mes de julio de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

WYETH

(Fdo.) Winifred A. Ventura
Winifred A. Ventura
Administradora Senior de Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

Cesión de Invento

(1) Nombre Completo del Inventor: EDMUND IDRIS GRAZIANI
Residencia: 15 SAMUEL ROAD, CHESTNUT RIDGE, NY 10977
Ciudadanía: CANADÁ

(2) Nombre Completo del Inventor: KEVIN PONG
Residencia: 61 ELDRIDGE DRIVE, ROBBINSVILLE, NJ 08691
Ciudadanía:

22

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/779,940 presentada el: 7 de marzo de 2006

[X] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION DE MINISTERIO
DE JUSTICIA

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 071618
DE MINISTERIO

Fecha

Estado de _____ }
 Condado de _____ } ss:

Notario Público

Marzo 21 de 2006
Fecha

Estado de Nueva Jersey }
Condado de Middlesex } ss:

(Fdo.) Karolina Piorek
Notario Público

[Sello] **KAROLINA PIOREK**
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
La comisión expira el 8/22/2010

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 1 de agosto de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A335303
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

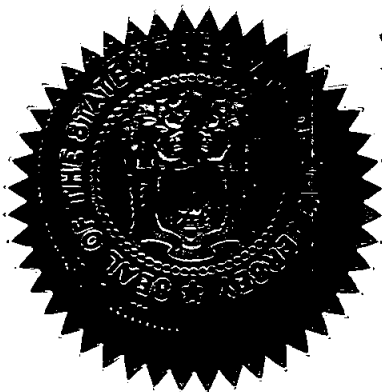
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF AUGUST 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A335303
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



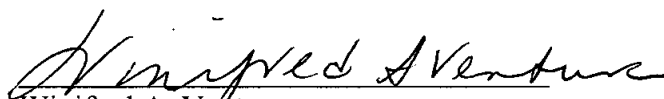
AM102214

AFFIDAVIT

I, Winifred A. Ventura, Senior Foreign Filing Administrator of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/779,940, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "MERIDAMYCIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS") dated 21 March 2006 from Kevin Pong to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 29th day of July 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

WYETH

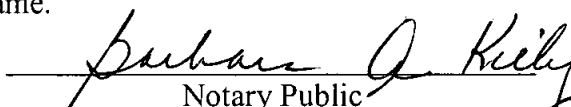

Winifred A. Ventura
Senior Foreign Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 29th day of July 2008, before me personally appeared Winifred A. Ventura, Senior Foreign Filing Administrator of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: EDMUND IDRIS GRAZIANI
Residence: 15 SAMUEL ROAD, CHESTNUT RIDGE, NY 10977
Citizenship: CANADA

(2) Full Name of Inventor: KEVIN PONG
Residence: 61 ELDRIDGE DRIVE, ROBBINSVILLE, NJ 08691
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
500 Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

MERIDAMYCIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/779,940 filed on: March 7, 2006

☒ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

EDMUND IDRIS GRAZIANI

Date _____

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss: _____

On the day of 2006, EDMUND IDRIS GRAZIANI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

KEVIN PONG

Date

March 21, 2006

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
County of Middlesex } ss:

On the 21st day of March 2006, KEVIN PONG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Karolina Piorer
Notary Public

KAROLINA PIORER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 8/22/2010

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/103347 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 498/18 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2007/005645

(22) International Filing Date: 5 March 2007 (05.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/779,940 7 March 2006 (07.03.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRAZIANI, Edmund, Idris [CA/US]; 15 Samuel Road, Chestnut Ridge, NY 10977 (US). PONG, Kevin [US/US]; 61 Eldridge Drive, Robbinsville, NJ 08691 (US).

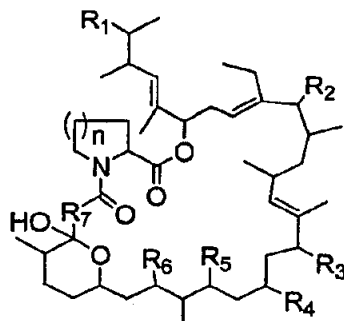
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson And Howson, 501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, PA 19034 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MERIDAMYCIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

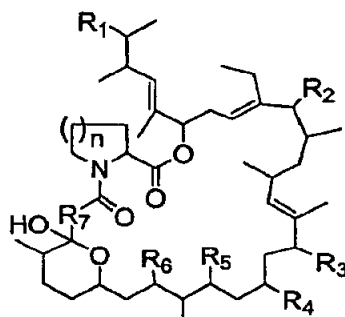


(57) Abstract: A compound of the structure is described. This compound and its use for preparing medicines useful in the treatment of neurodegenerative disorders is described.

WO 2007/103347 A1

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the structure:

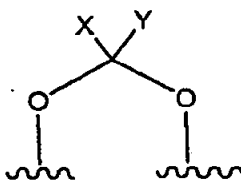


wherein:

R₁ and R₂ are, independently selected from the group consisting of, OH, oxo, O(C₁ to C₆ alkyl), O(substituted C₁ to C₆ alkyl), O(acyl), O(aryl), O(substituted aryl), or O(heterocyclyl), O(substituted heterocyclyl);

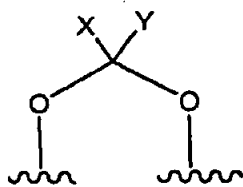
R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of OH, oxo, O(C₁ to C₆ alkyl), O(substituted C₁ to C₆ alkyl), O(acyl), O(aryl), O(substituted aryl), O(heterocyclyl), and O(substituted heterocyclyl); or

R₃ and R₄ and/or R₅ and R₆ are joined together to form a structure:



or R₄ and R₅ are joined to form a structure: —

:-



wherein X and Y are independently selected from the group consisting of H, C₁ to C₆ alkyl, substituted C₁ to C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclyl, and substituted heterocyclyl;

R₇ is CH₂, CHOH, or C=O; and

AM102214

n is 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

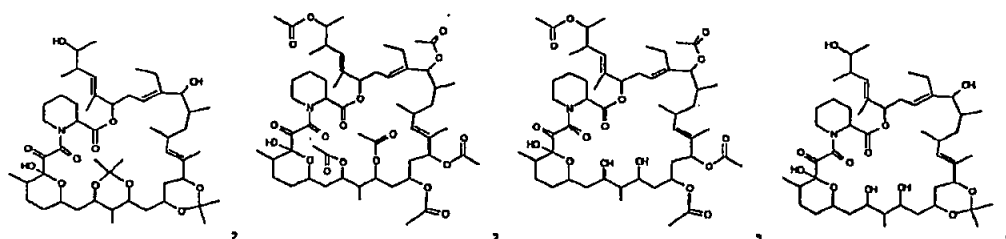
2. The compound according to claim 1, wherein R_1 and R_2 are independently oxo, OH or O(acyl).

3. The compound according to claim 2, wherein said O(acyl) is $OC(O)CH_3$.

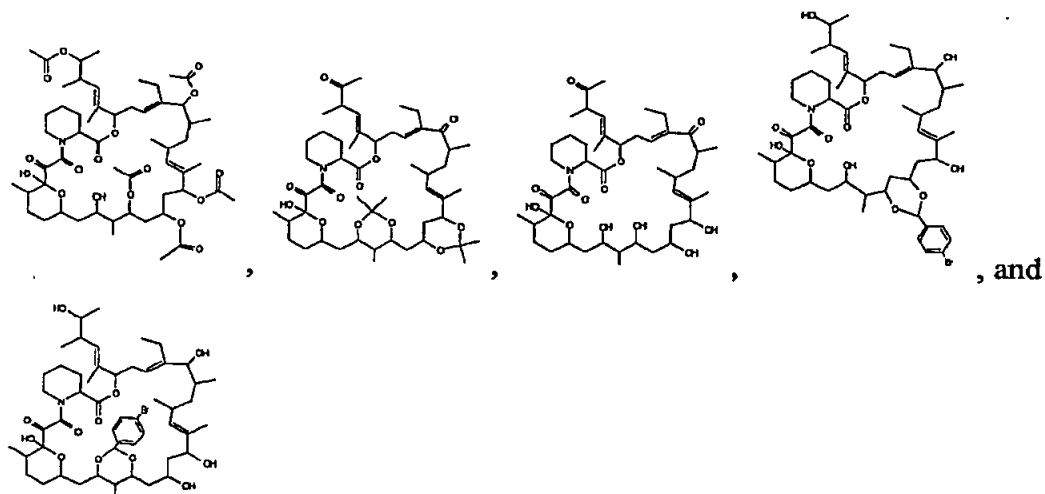
4. The compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R_3 and R_4 or R_4 and R_5 are joined, wherein X and Y are CH_3 .

5. The compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R_7 is C(O).

6. The compound according to claim 1 which is selected from the group consisting of:



AM102214

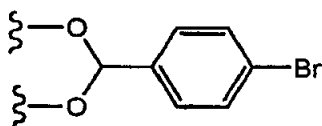


7. The compound according to claim 1, wherein R_1 and R_2 are OH; R_3 and R_4 are joined; R_5 and R_6 are joined; R_7 is C(O); and n is 2
8. The compound according to claim 1, wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are OC(O)CH₃; R_7 is C(O); and n is 2.
9. The compound according to claim 1, wherein R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are OC(O)CH₃; R_4 and R_5 are OH; R_7 is C(O); and n is 2.
10. The compound according to claim 1, wherein R_1 , R_2 , R_5 , and R_6 are OH; R_3 and R_4 are joined; R_7 is C(O); and n is 2.
11. The compound according to claim 1, wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are OC(O)CH₃; R_6 is OH; R_7 is C(O); and n is 2.
12. The compound according to claim 1, wherein R_1 and R_2 are oxo; R_3 and R_4 and R_5 and R_6 are joined; R_7 is C(O); and n is 2.

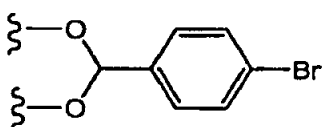
AM102214

13. The compound according to claim 1, wherein R_1 and R_2 are oxo; R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are OH; R_7 is C(O); and n is 2.

14. The compound according to claim 1, wherein R_1 , R_2 , R_3 , and R_6 are OH; R_7 is C(O); n is 2; and R_4 and R_5 are taken together to form a ring of the structure:



15. The compound according to claim 1, wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are OH; R_7 is C(O); n is 2; and R_5 and R_6 are taken together to form a ring of the structure:

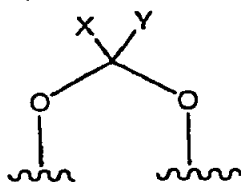


16. A compound as claimed in claim 1, wherein

R_1 and R_2 are, independently, OH, oxo, or O(acyl);

R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of OH and O(acyl); or

R_3 and R_4 ; R_4 and R_5 ; R_5 and R_6 ; or a combination thereof are joined to form a structure: —



wherein X and Y are independently selected from the group consisting of H and C_1 to C_6 alkyl;

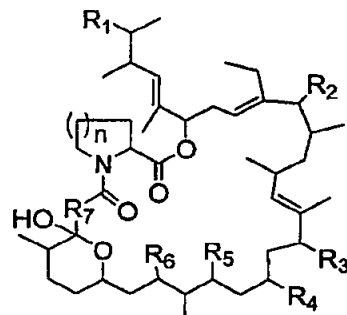
AM102214

R₇ is C=O; and
 n is 2;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. Use of a compound according to any of claims 1 to 16 in the preparation of a medicament for treating a neurological disorder in a mammal.

18. Use according to claim 17, wherein said neurological disorder is selected from the group consisting of epilepsy, stroke, cerebral ischemia, cerebral palsy, Alper's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, dementia with Lewy bodies, Rhett syndrome, neuropathic pain, spinal cord trauma, traumatic brain injury, senile dementias, mild cognitive impairment, or cognitive decline.

19. A method of preparing a compound of the structure:



wherein:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆ are, independently, O(C₁ to C₆ alkyl) or O(substituted C₁ to C₆ alkyl);
 R₇ is CH₂, CHOH, or C=O; and
 n is 1 or 2;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

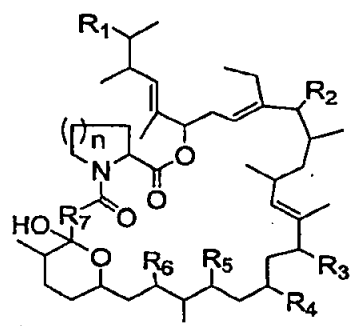
AM102214

wherein said method comprises reacting meridamycin with an alkylating agent or alkyl anhydride.

20. The method according to claim 19, wherein said alkylating agent is an alkyl halide, alkyl triflate, or alkyl mesylate.

21. The method according to claim 19, wherein said alkyl anhydride is acetic anhydride.

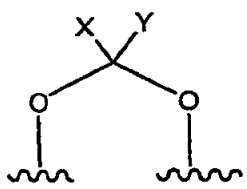
22. A method of preparing a compound of the structure:



wherein:

R₁ and R₂ are OH;

R₃ and R₄ and/or R₄ and R₅, or R₅ and R₆, are joined to form a structure:



X and Y are independently selected from the group consisting of H, C₁ to C₆ alkyl, substituted C₁ to C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclyl, and substituted heterocyclyl;

R₇ is CH₂, CHOH, or C=O; and

n is 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

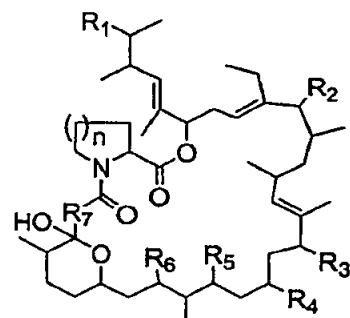
AM102214

wherein, said method comprises reacting meridamycin with a dialkoxyalkane in the presence of an acid catalyst.

23. The method according to claim 22, wherein said dialkoxyalkane is 2,2-dimethoxypropane.

24. The method according to claim 22, wherein said acid catalyst is paratoluenesulfonic acid.

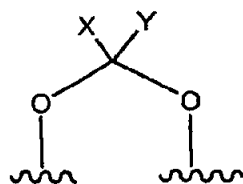
25. A method of preparing a compound of the structure:



wherein:

R₁ and R₂ are oxo;

R₃ and R₄ and/or R₄ and R₅, or R₅ and R₆, are joined to form a structure:



wherein X and Y are independently selected from the group consisting of H, C₁ to C₆ alkyl, substituted C₁ to C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclyl, and substituted heterocyclyl;

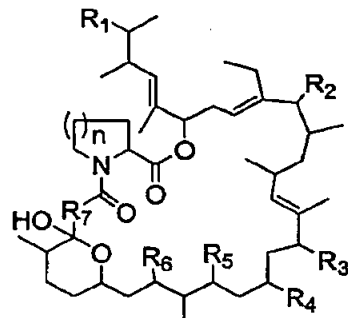
R₇ is CH₂, CHOH, or C=O; and

n is 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

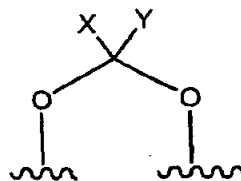
wherein said method comprises reacting the compound of claim 22 with the Dess-Martin periodinane reagent.

26. A method of preparing a compound of the structure:



wherein:

- R₁ is oxo;
- R₂ is OH;
- R₃ and R₄ and/or R₄ and R₅, or R₅ and R₆, are joined to form a structure:



X and Y are independently selected from the group consisting of H, C₁ to C₆ alkyl, substituted C₁ to C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclyl, and substituted heterocyclyl;

R₇ is CH₂, CHOH, or C=O; and

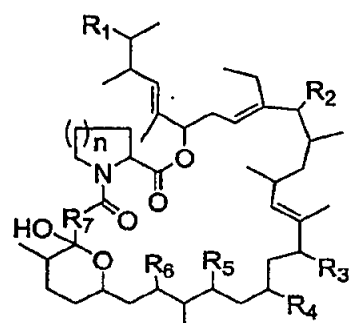
n is 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein said method comprises treating the compound of claim 22 with tetrapropylammonium ruthenate and N-morpholine oxide.

27. A method for preparing a compound of the structure:

AM102214



wherein:

- R₁ is oxo;
- R₂ is OH;
- R₃, R₄, R₅, and R₆ are OH;
- R₇ is CH₂, CHOH, or C=O; and
- n is 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein said method comprises reacting the product of claim 26 with a weak acid.

28. The method according to claim 27, wherein said weak acid is paratoluenesulfonic acid.

29. A method of treating a mammal comprising administering to said mammal a compound of any one of claims 1 to 16.

30. A method for treating a neurological disorder comprising administering a compound of any one of claims 1 to 16 to a mammal.

31. The method according to any one of claims 1 to 6, wherein said compound is combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

AM102214

32. The method according to any one of claims 1 to 6, wherein said neurological disorder is epilepsy, stroke, cerebral ischemia, cerebral palsy, Alper's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, dementia with Lewy bodies, Rhett syndrome, neuropathic pain, spinal cord trauma, traumatic brain injury, senile dementias, mild cognitive impairment, or cognitive decline.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson And Howson
501 Office Center Drive
Suite 210
Fort Washington, PA 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 21 June 2007 (21.06.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM-102214PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/005645	International filing date (day/month/year) 05 March 2007 (05.03.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 March 2006 (07.03.2006)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 March 2006 (07.03.2006)	60/779,940	US	03 May 2007 (03.05.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 74 07

ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS

NEURODEGENERATIVOS

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

5

Esta invención se relaciona con compuestos meridamicina, métodos de preparación, y métodos de uso de éstos.

La meridamicina se ha identificado para usos tales como un
10 antídoto para una sobredosis de inmunosupresores ligados a
macrofilina tal como FK506 o rapamicina, un potenciador de
esteroide, y/o un agente anti-infectivo para infecciones o
enfermedades infecciosas originadas por MIP que produce
organismos (potenciador de infectividad de macrófagos) o factores
15 similares a Mip. Ver, Publicación de Patente Internacional No. WO
94/18207. En adición, la meridamicina puede ser útil en el
tratamiento de enfermedades de la piel
inflamatorias/hiperproliferativas.

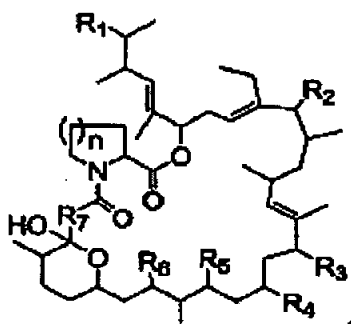
20 La meridamicina se ha aislado de una cepa de *Streptomyces*
hidroscopicus como se describe en Salituro et al., Tet. Lett,
36(7): 997-1000 (1995).

La meridamicina y los derivados de ésta se han preparado
25 como se describe en la Solicitud de Patente Publicada US No. US
2005/0272133A1 (Dic 8, 2005; Solicitud de Patente US No.
11/143,980) y Publicación de Solicitud de Patente US No. US 2005-
0197379-A1. Los compuestos derivados de la meridamicina
(descritos en la Publicación de Patente Internacional No. WO

2005/084673) han mostrado que demuestran efectos neuroprotectores (ver también, Publicación de Patente Internacional No. WO 2005/085257 y Publicación de Solicitud de Patente US No. US 2005-0197379 A1. Lo que se necesita en la técnica derivados de
5 meridamicina alternos.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la
10 estructura:



En otro aspecto, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos de la invención.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona composiciones que contienen los compuestos de la invención.

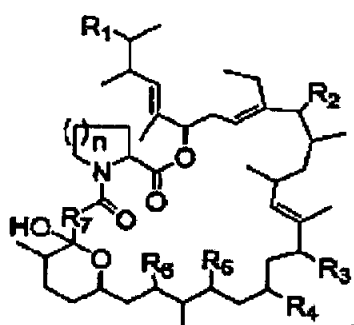
En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención en la preparación de medicamentos.

En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar un trastorno neurológico que comprende administrar un compuesto de la invención a un sujeto mamífero.

Otros aspectos y ventajas de la invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se describe aquí, la invención proporciona un compuesto de la estructura:

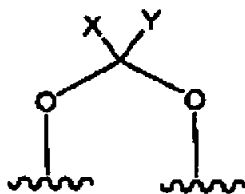


15 en donde:

R₁ y R₂ son, independientemente seleccionados del grupo que consiste de, OH, oxo, O(alquilo C₁ a C₆), O(alquilo C₁ a C₆ sustituido), O(acilo), O(arilo), O(arilo sustituido), o
20 O(heterociclilo), O(heterociclilo sustituido);

R₃, R₄, R₅, y R₆ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, oxo, O(alquilo C₁ a C₆), O(alquilo C₁ a C₆ sustituido), O(acilo), O(arilo), O(arilo sustituido),
25 O(heterociclilo), y O(heterociclilo sustituido); o

R₃ y R₄ y/o R₄ y R₅, o R₅ y R₆ se unen para formar una estructura (tomados juntos): -



5 en donde X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

10 R₇ es CH₂, CHOH, o C=O; y
n es 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos.

En una modalidad, R₁ y R₂ son independientemente
15 seleccionados entre oxo, OH o O(acilo). Un O(acilo) adecuado es OC(O)CH₃. Se pueden seleccionar otros O(acilo)s adecuados.

En otra modalidad, R₃ y R₄ o R₄ y R₅ se unen, en donde X y Y
son CH₃.

20

En aún otra modalidad, R₇ es C(O).

En todavía otra modalidad, R₁ y R₂ son OH; R₃ y R₄ se unen;
R₅ y R₆ se unen; R₇ es C(O); y n es 2.

25

En aún otra modalidad, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ son OC(O)CH₃;
R₇ es C(O); y n es 2.

En otra modalidad, R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son $OC(O)CH_3$; R_4 y R_5 son OH; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

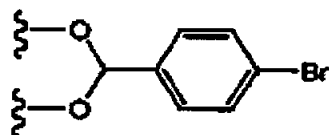
En todavía otra modalidad, R_1 , R_2 , R_5 , y R_6 son OH; R_3 y R_4 se unen; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

En una modalidad adicional, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son $OC(O)CH_3$; R_6 es OH; R_7 es $C(O)$; y n es 2. En otra modalidad, R_1 y R_2 son oxo; R_3 y R_4 y R_5 y R_6 se unen; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

10

En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son oxo; R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son OH; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

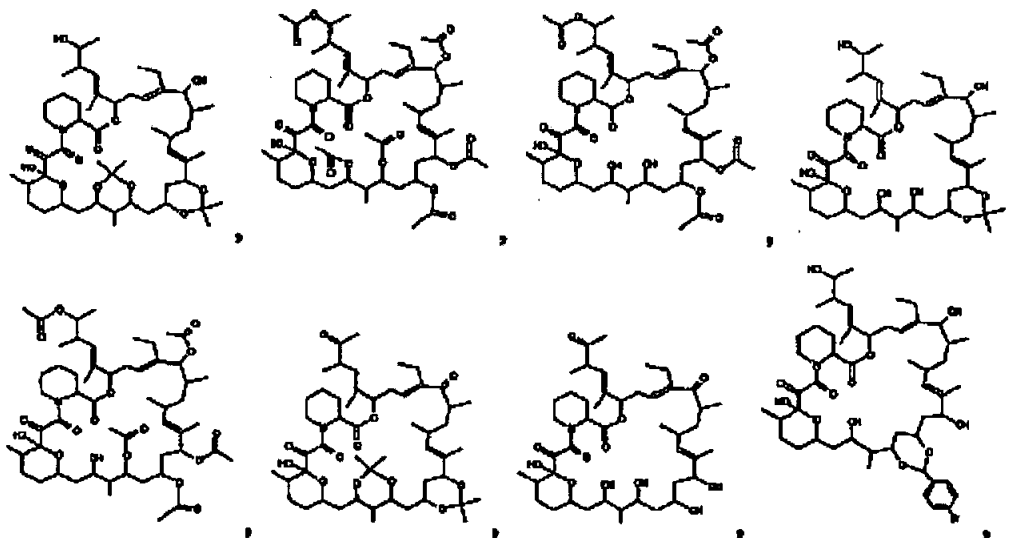
En una modalidad adicional, R_4 y R_5 se toman juntos para formar un anillo de la estructura



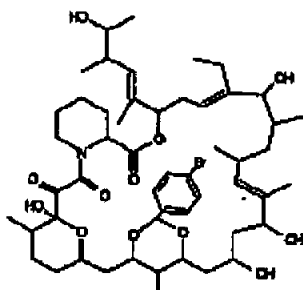
20

Ejemplos de compuestos adecuados de la invención incluyen:

25



y



5

El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse a grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena recta y cadena ramificada que tienen de uno a diez átomos de carbono, de forma deseable uno a ocho átomos de carbono y, de forma más deseable, uno a seis átomos de carbono; "alquenilo" está destinado a incluir grupo alquilo de cadena recta y cadena ramificada con por lo menos un enlace doble carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono, de forma deseable dos a seis átomos de carbono; el grupo "alquinilo" está destinado a cubrir los grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada con por lo menos un enlace triple carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono, de forma deseable dos a seis átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y n-butilo. Ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo. Ejemplos de alquinilo incluyen etinilo.

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", y "alquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo definidos anteriormente que tienen de uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterociclilo, arilo sustituido, heterociclilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio. Cuando hay más de un sustituyente ellos pueden ser iguales o diferentes.

Estos sustituyentes se pueden adherir a cualquier carbono de un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo dado que la adhesión constituye una porción química estable.

5 El término "arilo" se utiliza aquí para referirse a un sistema aromático carbocíclico, que puede ser un anillo único, o anillos aromáticos múltiples fusionados o ligados juntos como tal que por lo menos una parte de los anillos fusionados o ligados forman el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, 10 pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, e indano. El arilo es adecuadamente un arilo con 6 a 13 carbonos o un arilo con 6 a 10 carbonos.

15 El término "arilo sustituido" se refiere a arilo como se definió anteriormente que tiene de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y 20 ariltio. Cuando hay más de un sustituyente ellos pueden ser iguales o diferentes.

El término "heterociclilo" se utiliza aquí para describir un anillo heterociclilo monocíclico o multicíclico estable de 4- a 25 7-miembros que es saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, y que incluye átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que incluye átomos de N, O, y S. Los átomos N y S se pueden oxidar. El anillo heterociclilo también incluye cualquier anillo multicíclico en el cual

cualquiera de los anillos heterociclilo definidos anteriormente se fusiona a un anillo arilo. El anillo heterociclilo se puede adherir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono proporcionando la estructura resultante que es estable químicamente. Tales

5 grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tetrahydrofurano, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, azepinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, furilo, benzofuranilo, benzotienilo,

10 tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, isoquinolinilo, y tetrahidrotiopiran.

El término "heterociclilo sustituido" se utiliza aquí para describir el heterociclilo definido anteriormente que tiene de

15 uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquiloxi, alquiloxi sustituido,

20 alquilcarbonilo, alquilcarbonilo sustituido, alquilcarboxi, alquilcarboxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio y ariltio sustituido. Cuando hay más de un sustituyente ellos pueden ser iguales o diferentes.

25 El término "alcoxi" se utiliza aquí para referirse a el grupo OR, cuando R es alquilo o alquilo sustituido como se definió anteriormente y el punto de adhesión está en el átomo de oxígeno.

El término "ariloxi" se utiliza aquí para referirse al grupo OR, cuando R es arilo o arilo sustituido como se definió anteriormente y el punto de adhesión está en el átomo de oxígeno.

5 El término "ariltio" se utiliza aquí para referirse al grupo SR, cuando R es arilo o arilo sustituido como se definió anteriormente y el punto de adhesión está en el átomo de azufre.

10 El término "alquilcarbonilo" o "acilo" se utiliza aquí para referirse a el grupo RCO, cuando R es alquilo o alquilo sustituido como se definió anteriormente y el punto de adhesión está en el átomo de carbono.

15 El término "alquilcarboxi" se utiliza aquí para referirse a el grupo COOR, cuando R es alquilo o alquilo sustituido como se definió anteriormente y el punto de adhesión está en el átomo de carbono.

20 El término "aminoalquilo" se refiere a aminas secundarias y terciarias en donde los grupos alquilo o alquilo sustituido, como se definió anteriormente por ejemplo que contiene uno a ocho átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes y el punto de adhesión está en el átomo de nitrógeno.

25 El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F, o I.

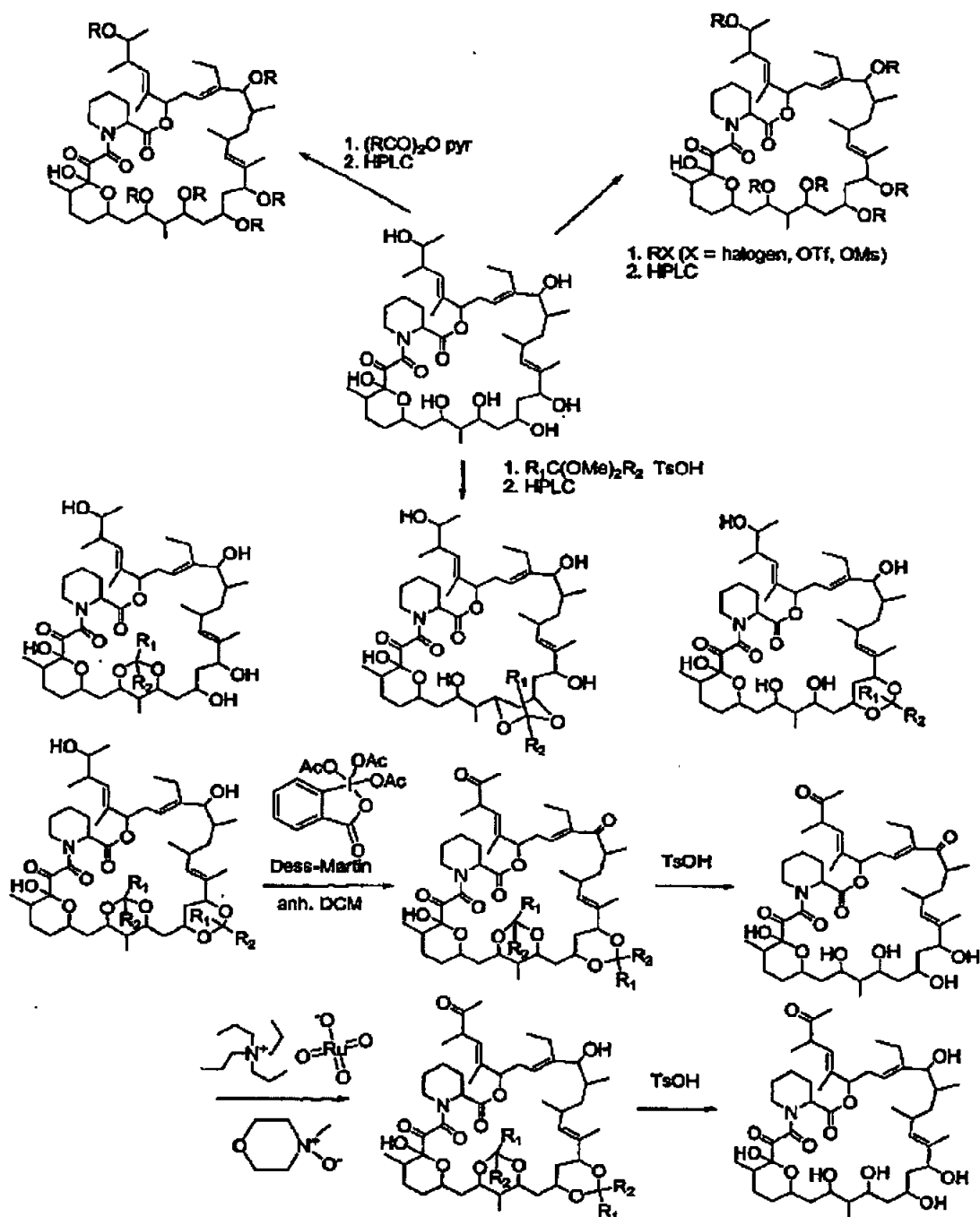
Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la forma de sales derivados de ácidos o bases farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables. Estas sales

incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales con +ácidos orgánicos e inorgánicos tales como acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico.
5 metanosulfónico, toluenosulfónico y ácidos aceptables similarmente conocidos, y mezclas de estos.

Estas sales, así como también otros compuestos de la invención pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras
10 formas de "prodroga" convencionales, que, cuando se administran en tal forma, convierten al grupo funcional activo *in vivo*. En una modalidad, las prodrogas son ésteres. Ver, por ejemplo, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews,
15 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe generalmente en los siguientes esquemas. Estos métodos y variaciones de estos serán fácilmente entendidos por un
20 experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando los métodos descritos adelante, junto con los métodos sintéticos conocidos en las técnicas orgánicas sintéticas o variaciones de estos métodos por un experto en la técnica. [Ver, generalmente, *Comprehensive*
25 *Organic Synthesis*, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); *Comprehensive Organic Chemistry*, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon

Press, New York (1979)]. Los métodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos bosquejados adelante.



En un aspecto, la invención proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la estructura I, en donde:

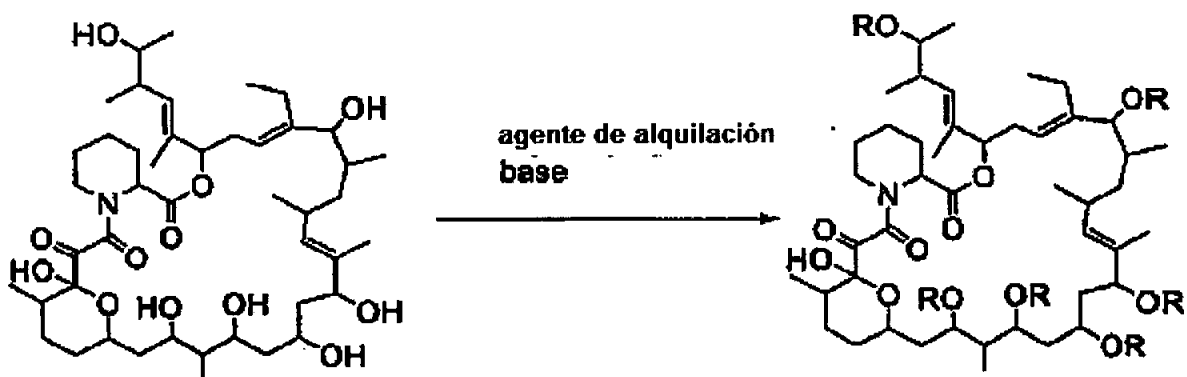
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, O(alquilo C₁-C₆) o O(alquilo C₁ a C₆ sustituido);

R_7 es CH_2 , CHOH , o C=O ; y

n es 1 o 2;

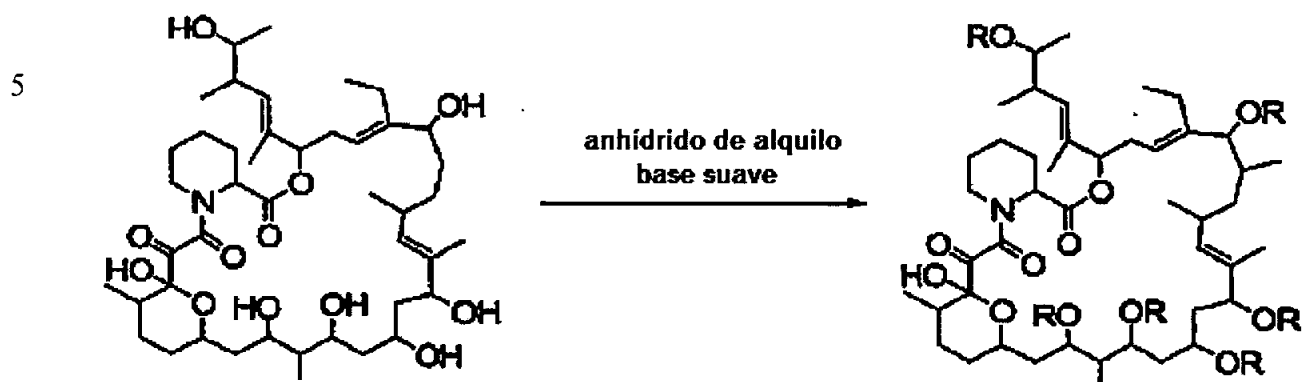
o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos. Este método involucra hacer reaccionar la meridamicina con un agente de alquilación o anhídrido alquilo.

La meridamicina y los derivados de ésta se han preparado como se describe en Solicitud de Patente Publicada US 2005-0272133 A1 y Publicación de Solicitud de Patente US No. 2005-0197379-A1, que se incorpora como referencia. Sin embargo, la presente invención no se limita por la fuente de la meridamicina



Los agentes de alquilación adecuados se pueden seleccionar fácilmente de entre un haluro de alquilo, triflato de alquilo o mesilato de alquilo. Sin embargo, se pueden sustituir otros reactivos adecuados. Para los compuestos de la invención, cuando R_1 y R_2 son diferentes de los grupos Oalquilo, un haluro ácido o anhídrido arilo se utilizan típicamente para obtener el compuesto de la invención. Típicamente, una base suave (por ejemplo piridina) se utiliza cuando el agente de alquilación es un

anhídrido. Alternativamente, la reacción se puede desarrollar utilizando un anhídrido adecuado (por ejemplo, anhídrido acético).

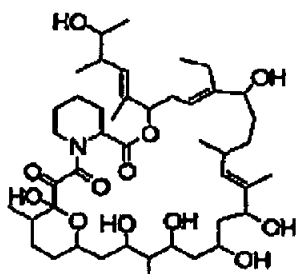


En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de formula I, en donde R_1 y R_2 son OH; R_3 y R_4 ; R_4 y R_5 ; R_5 y R_6 ; o una combinación de estos se unen, y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido; R_7 es CH_2 , $CHOH$, o $C=O$; y n es 1 o 2;

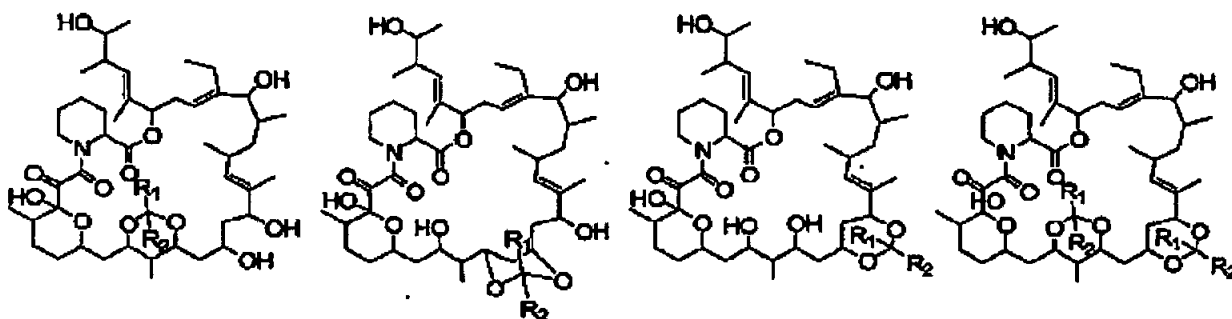
15

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos. Este método involucra hacer reaccionar la meridamicina con un dialcoxialcano en la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, $TsOH$, ácido paratoluenosulfónico, u otro ácido suave. En una modalidad, el dialcoxialcano es 2,2-dimetoxipropano.

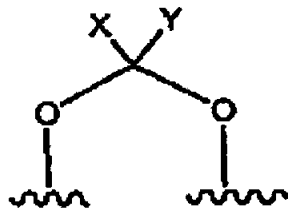
20



H⁺ | dialcoxialcano



En una modalidad adicional, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la estructura I: en donde R₁ y R₂ son oxo; R₃ y R₄; R₄ y R₅; R₅ y R₆; o una combinación de estos se unen; X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido; R₇ es CH₂, CHOH, o C=O; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos. Este método involucra hacer reaccionar un compuesto de estructura I, en donde: R₁ y R₂ son OH; R₃ y R₄; R₄ y R₅; R₅ y R₆; o una combinación de estos se unen para formar una estructura: -



X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

5 R₇ es CH₂, CHOH, o C=O; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos;

10

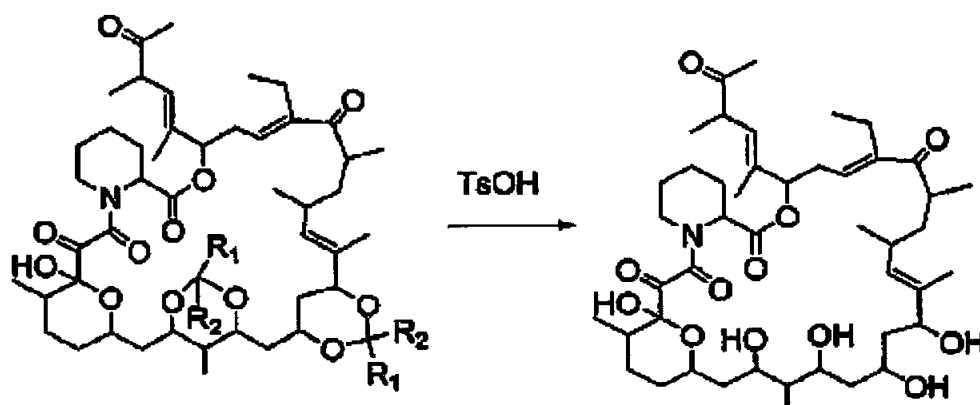
con el reactivo periodinano Dess-Martin. Alternativamente, el compuesto se hace reaccionar con rutenato de tetrapropilamonio y óxido de N-morfolina.

15

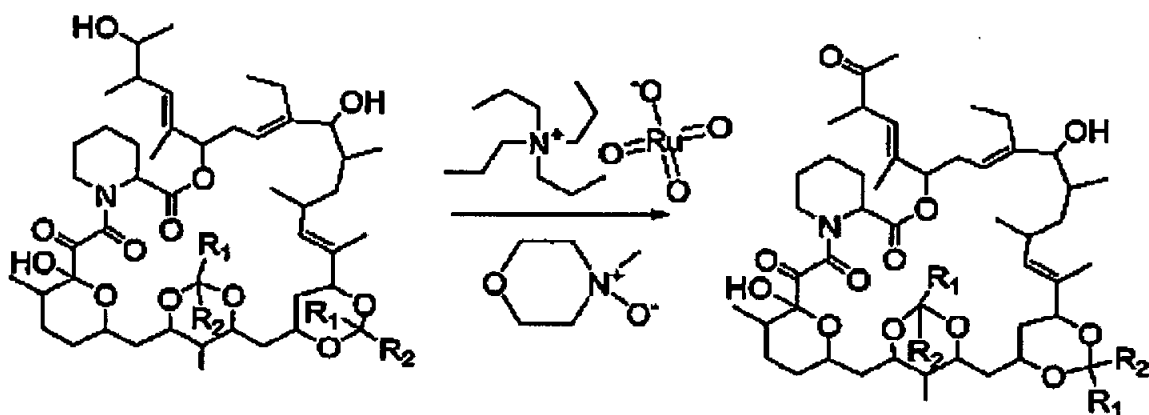
En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de estructura I, en donde: R₁ es oxo; R₂ es OH; R₃, R₄, R₅, y R₆ son OH; R₇ es CH₂, CHOH, o C=O; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos. Este método involucra hacer reaccionar el producto de la reacción con

20 el reactivo periodinano Dess-Martin (o el rutenato de tetrapropilamonio y óxido N-morfolina) con un ácido débil, por ejemplo, ácido paratoluenosulfónico.

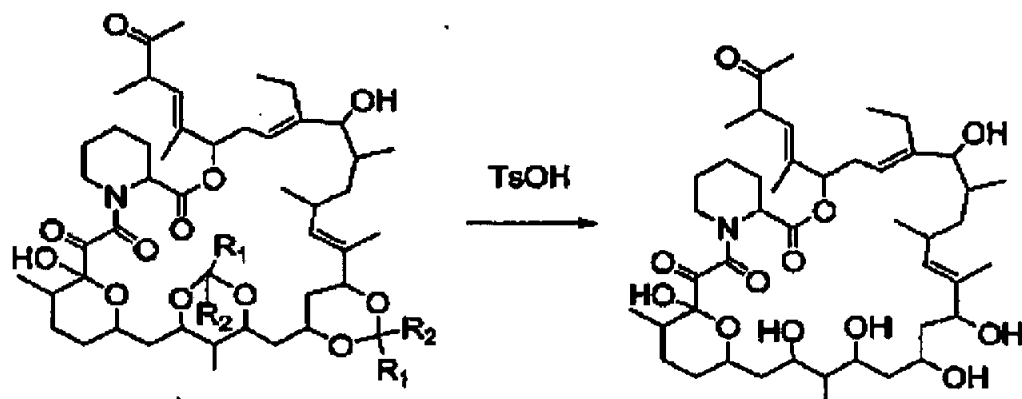
25



5



10



En un aspecto, la invención proporciona el uso de los
 15 compuestos meridamicina producidos por las rutas sintéticas
 descritas aquí y los compuestos de la invención en composiciones
 farmacéuticas y método para una variedad de trastornos
 neurológicos.

20

El término "prevenir neurodegeneración" se refiere a
 prevenir la muerte de célula neuronal por apoptosis, autofagia, o
 cualquier otro mecanismo, que resulte de una afección patológica
 que incluye pero no se limita a una enfermedad neurodegenerativa,
 isquemia, trauma, y cualquier afección que resulte de un exceso
 25 de un aminoácido excitador tal como glutamato.

El término "promover neuroregeneración" se refiere a inducir
 en una célula neuronal eventos que incluyen pero no se limitan a
 resultado de neurita o potenciación a largo plazo. Los agentes

neuroprotectores son útiles para el tratamiento de por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedades de Alzheimer y Parkinson, daño neuronal luego de isquemia o trauma, y cualquier otra afección patológica en la que está implicado el

5 daño neuronal.

Aunque no se destina a estar limitado a las aplicaciones terapéuticas, es deseable usar los compuestos meridamicina descritos aquí para el tratamiento de afecciones del sistema

10 nervioso central, trastornos neurológicos, y trastornos del sistema nervioso periférico. Las condiciones que afectan el sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de Alper, enfermedad de

15 Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia con cuerpos Lewy, síndrome Rhett, dolor neuropático, trauma de la médula espinal, o lesión traumática de cerebro.

20 Los trastornos neurológicos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, varios trastornos neurológicos y neuropáticos periféricos relacionados con neurodegeneración que incluyen, pero no se limitan a neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia

25 muscular, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndrome de disco vertebral roto o herniado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndrome de destrucción del orificio torácico inferior, neuropatías periféricas tales como aquellas

originadas por plomo, acrilamidas, gamma-dicetonas (neuropatía glue-sniffer), disulfuro de carbono, dapsona, garrapatas, porfiria, síndrome de Gullain-Barre, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington.

5

Las situaciones específicas en las que la terapia neurotrófica se indica por ser garantizada incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, envejecimiento, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesión traumática de cerebro, lesión de médula espinal, epilepsia, trastornos inflamatorios, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes, distensión respiratoria, enfisema, soriasis, síndrome de distensión respiratoria del adulto, trauma del sistema nervioso central, y apoplejía.

Los compuestos meridamicina de esta invención también son útiles en la prevención, tratamiento o inhibición de demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva, trastornos neurodegenerativos asociados, así como también suministro de neuroprotección o mejoramiento de la cognición.

El término "sujeto" o "paciente," como se utiliza aquí, se refiere a un mamífero, que puede ser un animal humano o no humano.

Los términos "administrar," "administración," o "administración," como se utiliza aquí, se refiere a administrar

directamente un compuesto o composición a un paciente, o administra un derivado de prodroga o análogo del compuesto al paciente, que formará una cantidad equivalente del compuesto activo o sustancia dentro del cuerpo del paciente.

5

Los términos "cantidad efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva," como se utiliza aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente, es efectiva para aliviar por lo menos parcialmente una afección de la cual se sospecha sufre el paciente.

10

Cuando se administra para el tratamiento o inhibición de un trastorno o estados de enfermedad particular, se entiende que la dosificación efectiva puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, la forma de administración, la condición y severidad de ésta, la afección a ser tratada, así como también varios factores físicos relacionado con el sujeto individual a ser tratado. La administración efectiva de los compuestos meridamicina de esta invención se pueden dar mensualmente, semanalmente, o diariamente, u otros intervalos adecuados. Por ejemplo, una dosis parenteral se puede suministrar sobre una base semanal en una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg por semana. Una dosis oral adecuada puede ser mayor de aproximadamente 0.1 mg/día. Preferiblemente, la administración será mayor de aproximadamente 10 mg/día, más específicamente mayor de aproximadamente 50 mg/día en una dosis única o en dos o más dosis divididas. La dosis oral generalmente no excederá aproximadamente

15

20

25

1,000 mg/día y más específicamente no excederá aproximadamente 600 mg/día. Las dosificaciones diarias proyectadas se espera que varíen con la ruta de administración.

5 Tales dosis se pueden administrar en cualquier forma útil en dirigir los compuestos activos aquí al torrente sanguíneo del receptor, que incluye implantes por vía oral, parenteralmente (que incluyen inyecciones intravenosas, intraperitoneal, y subcutánea), rectalmente, intranasalmente, vaginalmente, y
10 transdérmicamente.

Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral utilizada convencionalmente, que incluye comprimidos, cápsulas,
15 formas bucales, trociscos, píldoras o líquidos, suspensiones o soluciones orales. Las cápsulas pueden contener mezclas de los compuestos activos con llenadores inertes y/o diluyentes tal como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes
20 artificiales, celulosa en polvo, tal como, celulosa cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas etc. Las formulaciones de comprimido útiles se pueden hacer mediante compresión convencional, métodos de granulación en húmedo o granulación en seco y utiliza diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes
25 aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes de modificación de superficie (que incluyen tensoactivos), agentes estabilizantes o de suspensión, que incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato

de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina, gelatina, ácido algínico, goma acacia, goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidones secos y azúcares en polvo. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie aniónicos y no iónicos. Los ejemplos representativos de los agentes modificadores de superficie incluyen pero no se limitan a, poloxámeros 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetostearilo, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio magnesio, y trietanolamina. Las formulaciones orales aquí pueden utilizar formulaciones de liberación en el tiempo o de retraso estándar para alterar la absorción de los compuestos activos. La formulación oral también puede consistir de la administración del ingrediente activo en agua o en un jugo de frutas, que contiene solubilizadores apropiados o emulsificadores según se necesite.

En algunos casos puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías aéreas en la forma de un aerosol.

Los compuestos meridamicina también se pueden administrar parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o

sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de éstos en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso ordinarias, las preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida para que exista facilidad de alcance por medio de jeringa. Ésta es estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquidos), mezclas adecuadas de éstos, y aceites vegetales.

Para los propósitos de esta descripción las administraciones transdérmicas se entienden que incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos internos de los pasajes corporales que incluyen tejidos de mucosa y epiteliales. Tales administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos actuales o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en lociones, cremas,

espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectal y vaginal).

La administración transdérmica se puede lograr a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, no es tóxico a la piel, y permite el suministro del agente por absorción sistémica dentro del torrente sanguíneo por vía de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tal como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprenden polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contienen el ingrediente activo también puede ser adecuado. Una variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar el compuesto activo en el torrente sanguíneo, tal como una membrana semipermeable que cubre un reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos se conocen en la literatura.

Las formulaciones de supositorios se pueden hacer a partir de materiales tradicionales, que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden utilizar las bases de supositorios solubles en agua, tal como polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

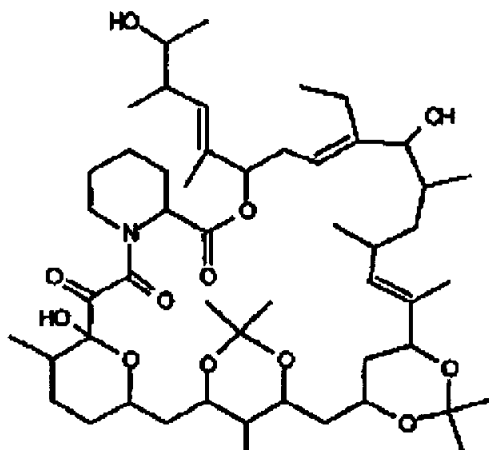
La invención proporciona adicionalmente productos, que incluyen empaques que contienen los compuestos formulados para el suministro. En otro aspecto, la invención proporciona kits que incluyen, por ejemplo, agujas, jeringas, y otros empaques, para el suministro del compuesto de la invención. Opcionalmente, tal kit puede incluir direcciones para la administración de la droga, diluyente y/o un portador para mezclado de una forma sólida de un compuesto de la invención.

Los reactivos utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en la literatura.

Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no están destinados a ser una limitación de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1



La meridamicina (0.069 g, 0.084 mmol) se disuelve en 5 mL de dimetilformamida (DMF). Se agrega exceso de 2,2-dimetoxipropano

(0.5 mL, 4 mmol) y una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico a esta solución de DMF. La mezcla de reacción se agita a 25° C durante 20 horas con agitación magnética. Se agrega cloroformo (5 mL) a esta mezcla y la
5 solución resultante se filtra sobre una columna pequeña de alúmina básica. los productos luego se cromatografían por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 20 mm YMC ODS-A con protección 50 x 20, fase móvil: 5 a 80% de acetonitrilo: agua en 30 minutos, luego a 90% de acetonitrilo en 15 minutos, se
10 mantiene a 90% durante 15 minutos adicionales) para dar el producto (0.028 g, 37% de rendimiento, tR = 10.6 min, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A5 fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6
15 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

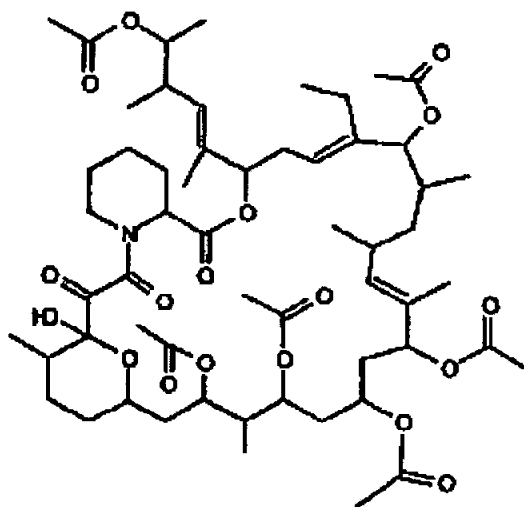
Masa Neutra Teórica: 901.59153

Elemento Teórico: C₅₁H₈₃NO₁₂

20 Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Exptl.	Exacto	Mmu	ppm	RI%
[m+Na] ¹⁺	924.57895	924.58075	-1.80	-1.94	60.9

Ejemplo 2



La meridamicina (0.05 g, 0.06 mmol) se disuelve en piridina (1.0 mL), se agrega anhídrido acético (1.0 mL) a esta solución, y la reacción se agita durante 3 horas. Los disolventes se remueven *in vacuo* y los productos luego se cromatografían por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 5 a 95% de acetonitrilo: agua en 20 minutos, se mantiene a 95% durante unos 30 minutos adicionales) para producir una fracción que se cromatografía adicionalmente por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 80% de acetonitrilo: agua durante 30 minutos, luego a 90% de acetonitrilo en 5 minutos, se mantiene a 95% durante unos 10 minutos adicionales) para dar el producto (0.006 g, 9% de rendimiento, t_R = 8.07 minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

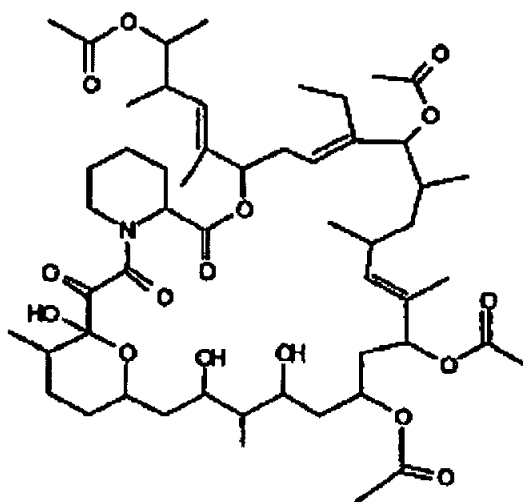
Masa Neutra Teórica: 1073.59231

Elemento Teórico: $C_{57}H_{87}NO_{18}$

Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
$[M+Na]^{1+}$	1096.58138	1096.58153	-0.15	-0.13	100.0
$[M+NH_4]^{1+}$	1091.62488	1091.62613	-1.25	-1.15	3.9
$[M+K]^{1+}$	1112.55633	1112.55547	0.86	0.77	1.6
$[M+H+Na]^{2+}$	548.79139	548.79440	-3.01	-3.49	1.8

Ejemplo 3



La meridamicina (0.05 g, 0.06 mmol) se disuelve en piridina (1.0 mL), se agrega anhídrido acético (1.0 mL) a esta solución de piridina, y la reacción se le permite agitar durante 3 horas. Los disolventes se remueven *in vacuo* y los productos luego se cromatografían por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 5 a 95% de acetonitrilo: agua en 20 minutos, se mantiene a 95% durante unos 30 minutos adicionales) para dar el producto (0.008 g, 14% de rendimiento, t_R = 7.40 minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

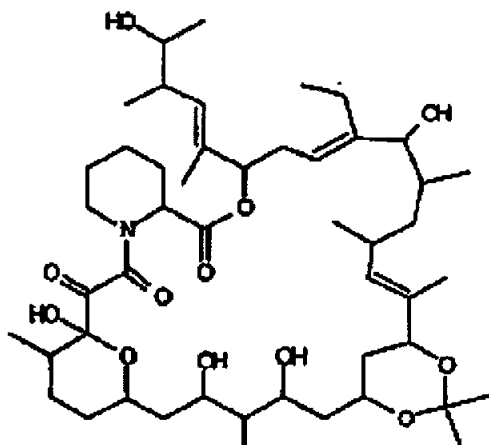
Masa Neutra Teórica: 989.57119

Elemento Teórico: $C_{53}H_{83}NO_{16}$

Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^+$	990.57913	990.57847	0.66	0.67	2.6
$[M+Na]^+$	1012.56339	1012.56041	2.98	2.95	37.0

Ejemplo 4



La meridamicina. (0.1 g, 0.12 mmol) se disuelve en 2,2-dimetoxipropano (1.50 mL) y se agrega una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico. La mezcla de reacción se agita a 25° C durante 16 horas con agitación magnética. Se agrega cloroformo (5 mL) a la solución y la solución resultante se filtra sobre una columna pequeña de bicarbonato de sodio. los productos luego se cromatografían por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 20 mm YMC ODS-A con protección 50 x 20, fase móvil: 5 a 80% de acetonitrilo: agua en 30 minutos, luego a 90% de acetonitrilo en 15 minutos, se mantiene a 90% durante 15 minutos adicionales)

para dar el producto (0.008 g, 8% de rendimiento) $t_R = 10.0$ minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

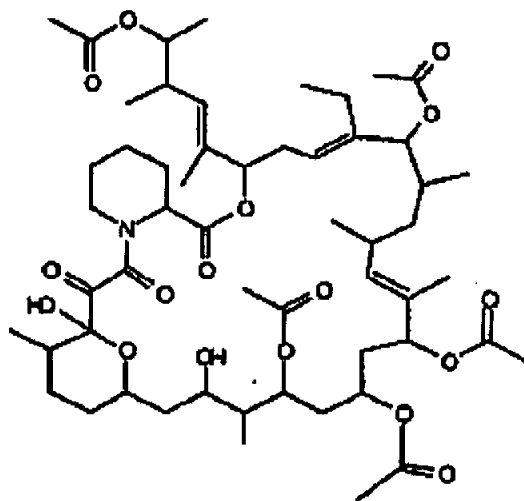
Masa Neutra Teórica: 861.56023

Elemento Teórico: $C_{48}H_{79}NO_{12}$

Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	862.57146	862.56751	3.95	4.58	2.8
$[M+Na]^{1+}$	884.55113	884.54945	1.68	1.90	29.1
$[M+K]^{1+}$	900.52258	900.52339	-0.81	-0.90	1.9

Ejemplo 5



La meridamicina (0.05 g, 0.06 mmol) se disuelve en piridina (1.0 mL), se agrega anhídrido acético (1.0 mL) a esta solución de piridina, y la reacción se le permite agitar durante 3 horas. Los disolventes se remueven *in vacuo* y los productos luego se cromatografían por vía HDPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 5 a 95% de acetonitrilo:agua en 20

minutos, se mantiene a 95% durante unos 30 minutos adicionales)
para producir una fracción que se cromatografía adicionalmente
por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A,
fase móvil: 80% de acetonitrilo: agua durante 30 minutos, luego a
5 90% de acetonitrilo en 5 minutos, se mantiene a 95% durante unos
10 minutos adicionales) para dar el producto (0.003 g, 5% de
rendimiento, t_R = 7.72 minutos, condiciones HPLC analíticas:
columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua
(+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido
10 fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9
minutos).

Masa Neutra Teórica: 1031.58175

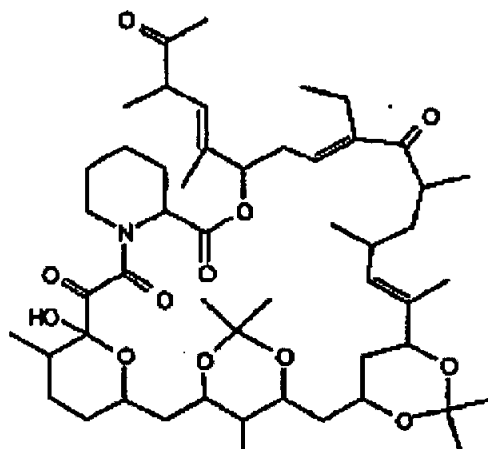
Elemento Teórico: $C_{55}H_{85}NO_{17}$

15 Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^{1+}$	1032.58632	1032.58903	-2.71	-2.62	5.6
$[M+Na]^{1+}$	1054.57069	1054.57097	-0.28	-0.26	78.8
$[M+H+Na]^{2+}$	527.78532	527.78912	-3.80	-7.20	1.6

20

Ejemplo 6



Se agrega diclorometano anhidro (1.0 mL) a una solución del compuesto del Ejemplo 1 (0.011 g, 0.012 mmol) en una solución 0.3 M de periodinano Dess-Martin en diclorometano (50 µL). La reacción se agita bajo argón durante 4 horas, se agrega diclorometano (DCM, 10 mL) y la capa orgánica se lava con carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca, se reduce *in vacuo*, y se cromatografía por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 50% a 95% de acetonitrilo:agua en 20 minutos, se mantiene a 95% durante unos 30 minutos adicionales) para dar el producto (0.008 g, 74% de rendimiento, *t*_R = 10.13 minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

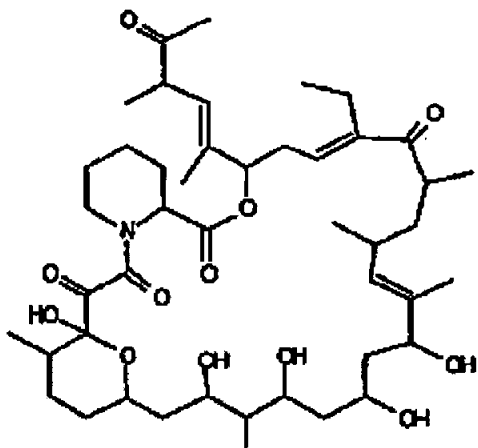
Masa Neutra Teórica: 897.56023

Elemento Teórico: C₅₁H₇₉NO₁₂

Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Expil	Exacto	mmu	ppm	RI %
[M+Na] ⁺	920.54952	920.54945	0.07	0.08	53.8
[M+NH ₄] ⁺	915.59351	915.59405	-0.54	-0.59	9.2
[M+H+K] ²⁺	468.76132	468.76533	-4.01	-8.56	2.4

Ejemplo 7



5

10

15

20

Una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico se
agrega a una solución del producto del Ejemplo 6 (0.005 g, 0.006
mmol) en 2: 1 metanol:agua (3 mL). La reacción se agita durante
24 horas, los disolventes se remueven *in vacuo*, y los productos
se cromatografían por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x
10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 50% a 80% de acetonitrilo: agua en
10 minutos, se mantiene a 80% durante unos 20 minutos
adicionales) para dar el producto (0.002 g, 41% de rendimiento,
 t_R = 6.21 minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC
ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de
ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua
en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

Masa Neutra Teórica: 817.49763

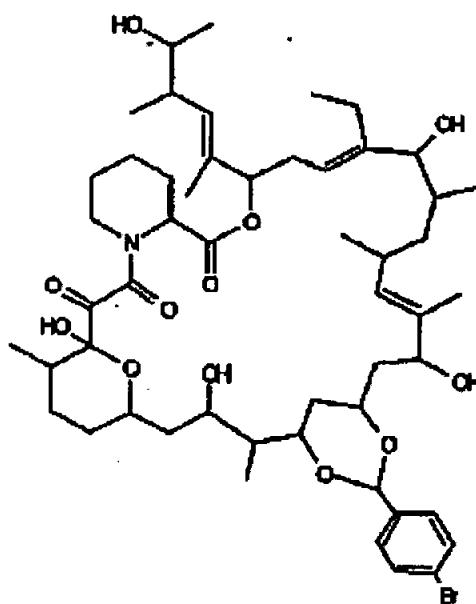
Elemento Teórico: $C_{45}H_{71}NO_{12}$

Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

25

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
$[M+H]^+$	818.50303	818.50491	-1.88	-2.29	41.3
$[M+Na]^+$	840.48364	840.48685	-3.21	-3.82	4.3
$[M+K]^+$	856.45711	856.46079	-3.68	-4.29	0.2
$[M+CH_2OH+H]^+$	850.52978	850.53112	-1.34	-1.57	2.8

Ejemplo 8



La meridamicina (0.05 g, 0.061 mmol) se disuelve en DMF (2 mL). Se agrega exceso de p-bromobenzaldehído dimetil acetal (0.022 mL, 0.128 mmol, 2.1 eq) y una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico a esta solución de DMF. La mezcla de reacción se agita a 25° C durante 16 horas con agitación magnética. Se agrega cloroformo (5 mL) a esta solución y la solución resultante se filtra sobre una columna pequeña de bicarbonato de sodio. Los productos luego se cromatografían por vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 50% a 80% de acetonitrilo/agua en 15 minutos, luego a 95% en 35 minutos) para dar el producto (0.008 g, 13% de rendimiento, tR = 7.33 minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

Masa Neutra Teórica: 987.47074

Elemento Teórico: C₅₂H₇₈BrNO₁₂

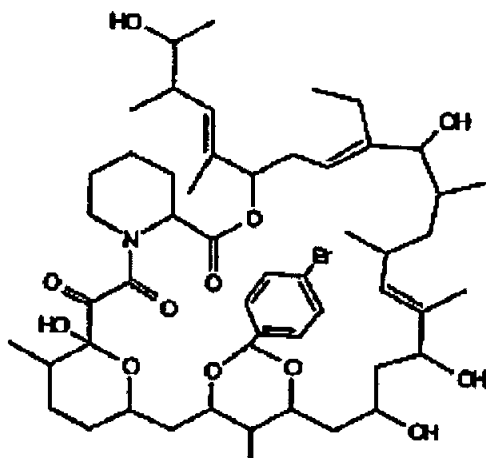
Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
[M+H] ¹⁺	988.47663	988.47802	-1.39	-1.40	1.1

5

Ejemplo 9

10



15 La meridamicina (0.05 g, 0.061 mmol) se disuelve en DMF (2 mL). Se agrega exceso de p-bromobenzaldehído dimetil acetal (0.022 mL, 0.128 mmol, 2.1 eq) y una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico a esta solución de DMF. La mezcla de
20 reacción se agita a 25° C durante 16 horas con agitación magnética. Se agrega cloroformo (5 mL) a la solución y la solución resultante se filtra sobre una columna pequeña de bicarbonato de sodio. los productos luego se cromatografían por
25 vía de HPLC de fase inversa (columna: 250 x 10 mm YMC ODS-A, fase móvil: 50% a 80% de acetonitrilo/agua en 15 minutos, luego a 95% en 35 minutos) para dar el producto (0.002 g, 3% de rendimiento, t_R = 6.94 minutos, condiciones HPLC analíticas: columna = YMC ODS-A S-3 120 A, fase móvil/gradiente: 95% de agua (+ 0.025% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+ 0.025% de ácido fórmico) a 5% agua en 6 minutos, se mantiene a 5% durante 9 minutos).

Masa Neutra Teórica: 987.47074

Elemento Teórico: C₅₂H₇₈BrNO₁₂

Resultados de Alta Resolución de Masa Exacta

5

Aducto	Exptl.	Exacto	mmu	ppm	RI %
[M+H] ¹⁺	988.47973	988.47802	1.71	1.73	2.2
[M+Na] ¹⁺	1010.45847	1010.45996	-1.49	-1.47	44.4
[M+NH ₄] ¹⁺	1005.50368	1005.50456	-0.88	-0.88	72.7

10

Ejemplo 10

Se preparan cultivos neurocorticales disociados como se describió previamente (Pong et al., 2001). Se recolectan 15 fetos de rata embriónicos y se disecan en PBS enfriado con hielo. Se recolecta la corteza disecada y se transfiere a medio de disociación enzimático que contiene papaína. Después de 30 minutos, se tritura mecánicamente el tejido con una pipeta de vidrio Pasteur pulida al fuego. Las suspensiones de células sencillas en medio completo se cultivan en placas de 96 pozos recubiertas de laminina y poli-L-ornitina. 24 horas después, se tratan los cultivos con varias concentraciones del compuesto durante 72 horas. Luego se fijan los cultivos y se tiñen con un anticuerpo primario anti-tubulina (TUJ-1) y un anticuerpo secundario etiquetado fluorescente. El resultado de las neuritas se determina al utilizar el algoritmo Enhanced Neurite Outgrowth (ENO) con Cellomics ArrayScan y expresado como longitud de neurita promedio o longitud de neurita total por célula.

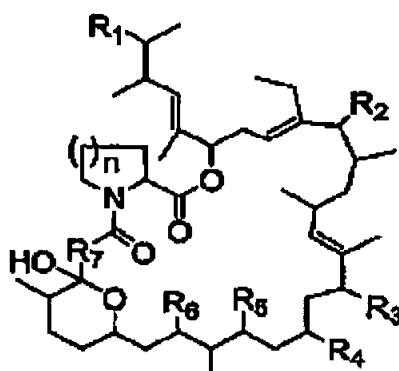
Los compuestos de los ejemplos 1-6 son todos activos en los ensayos neuocorticales con un EC_{50} menor de 1 μ M.

Todas las publicaciones citadas en esta especificación se
5 incorporan aquí como referencia. Mientras que no se ha descrito
la invención con referencia a modalidades particulares, se
apreciará que las modificaciones se pueden hacer sin apartarse
del espíritu de la invención. Tales modificaciones están
destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones
10 adjuntas.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5 1. Un compuesto de la estructura:

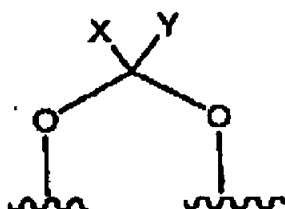


en donde:

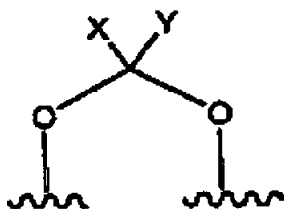
15 R_1 y R_2 son, independientemente seleccionados del grupo que consiste de, OH, oxo, O(alquilo C_1 a C_6), O(alquilo C_1 a C_6 sustituido), O(acilo), O(arilo), O(arilo sustituido), o O(heterociclilo), O(heterociclilo sustituido);

20 R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, oxo, O(alquilo C_1 a C_6), O(alquilo C_1 a C_6 sustituido), O(acilo), O(arilo), O(arilo sustituido), O(heterociclilo), y O(heterociclilo sustituido); o

25 R_3 y R_4 y/o R_5 y R_6 se unen juntos para formar una estructura:,



o R_4 y R_5 se unen para formar una estructura: -



en donde X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

R_7 es CH_2 , $CHOH$, o $C=O$; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos.

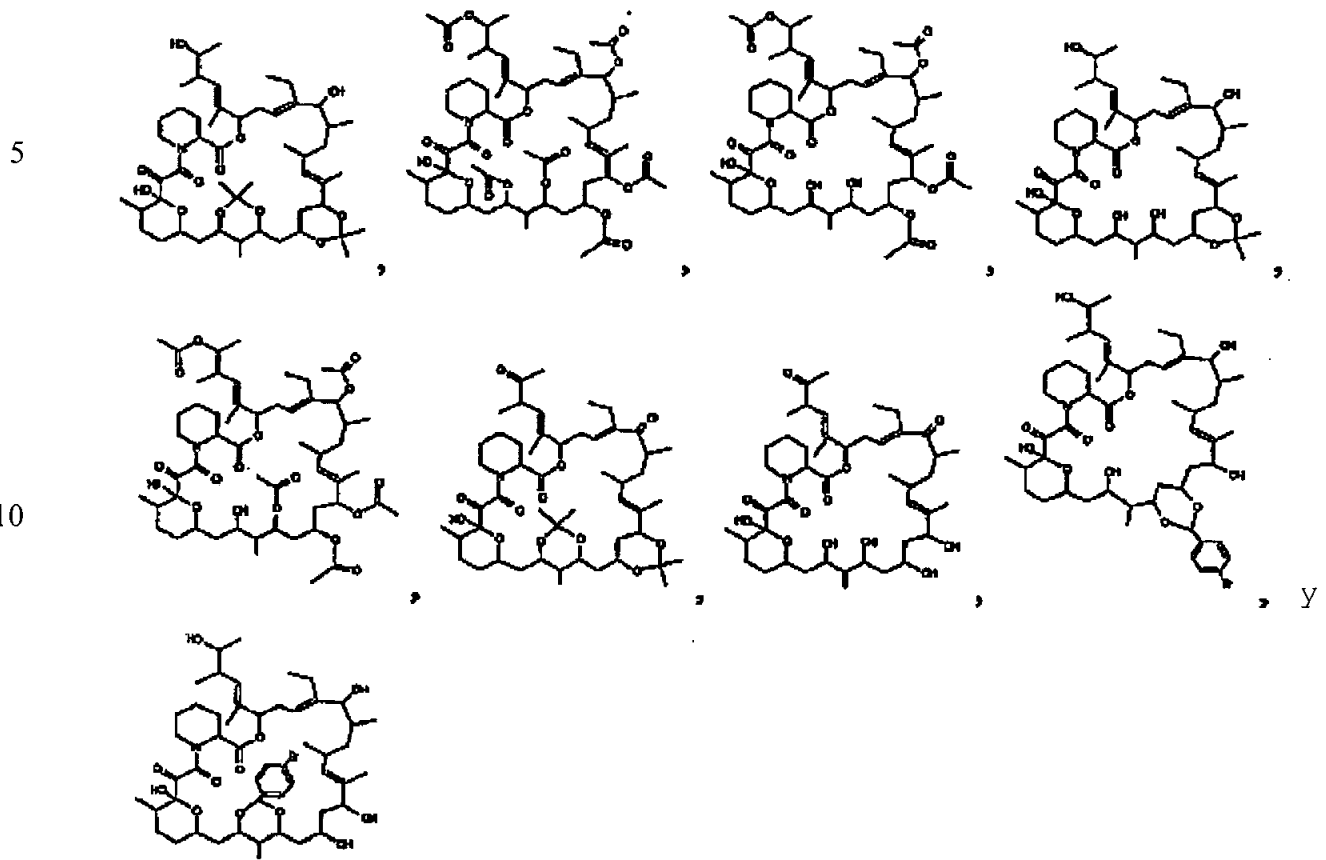
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son independientemente oxo, OH o O(acilo).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho O(acilo) es $OC(O)CH_3$.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_3 y R_4 o R_4 y R_5 se unen, en donde X y Y son CH_3 .

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_7 es $C(O)$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste de:



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son OH; R_3 y R_4 se unen; R_5 y R_6 se unen; R_7 es C(O); y n es 2.

- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son OC(O)CH₃; R_7 es C(O); y n es 2.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son OC(O)CH₃; R_4 y R_5 son OH; R_7 es C(O); y n es 2.
- 25

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 , R_5 , y R_6 son OH; R_3 y R_4 se unen; R_7 es C(O); y n es 2.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son $OC(O)CH_3$; R_6 es OH ; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

5

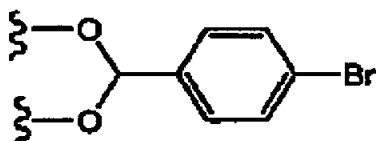
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son oxo; R_3 y R_4 y R_5 y R_6 se unen; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son oxo; R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son OH ; R_7 es $C(O)$; y n es 2.

10

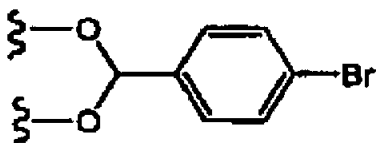
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 , y R_6 son OH ; R_7 es $C(O)$; n es 2; y R_4 y R_5 se toman juntos para formar un anillo de la estructura:

15



15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son OH ; R_7 es $C(O)$; n es 2; y R_5 y R_6 se toman juntos para formar un anillo de la estructura:

20



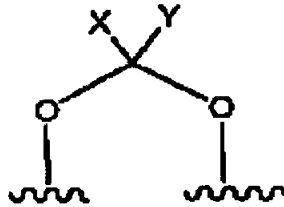
25

16. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde

R_1 y R_2 son, independientemente, OH , oxo, o $O(acilo)$;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH y O(acilo); o

R_3 y R_4 ; R_4 y R_5 ; R_5 y R_6 ; o una combinación de estos se unen para formar una estructura: -



en donde X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H y alquilo C_1 a C_6 ;

R_7 es $C=O$; y

n es 2;

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos.

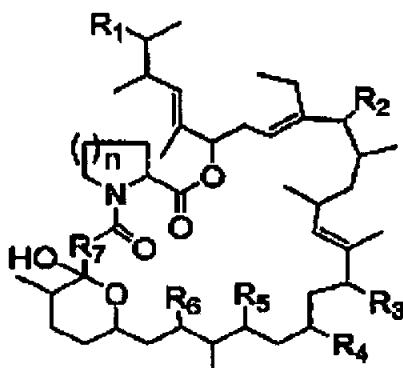
17. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico en un mamífero.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste de epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, enfermedad de Alper, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos Lewy, síndrome Rhett, dolor neuropático, trauma de

la médula espinal, lesión traumática de cerebro, demencias seniles, deterioro cognitivo leve, o disminución cognitiva.

19. Un método para preparar un compuesto de la estructura:

5 en donde:



10 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5,$ y R_6 son, independientemente, O(alquilo C_1-C_6) o O(alquilo C_1 a C_6 sustituido);

15 R_7 es CH_2 , $CHOH$, o $C=O$; y

n es 1 o 2;

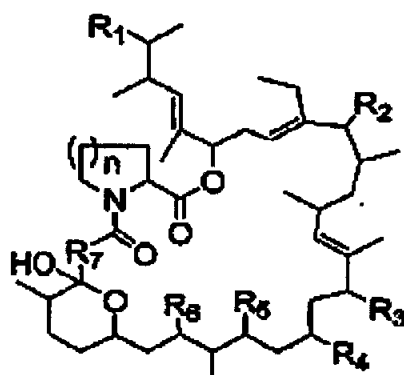
o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos;

20 en donde dicho método comprende hacer reaccionar la meridamicina con un agente de alquilación o anhídrido alquilo

25 20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo, o mesilato de alquilo.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho anhídrido alquilo es anhídrido acético.

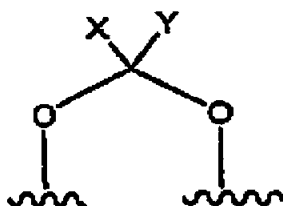
22. Un método para preparar un compuesto de la estructura:



en donde:

R_1 y R_2 son OH;

R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , se unen para formar una estructura:



X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

R_7 es CH_2 , $CHOH$, o $C=O$; y

n es 1 o 2;

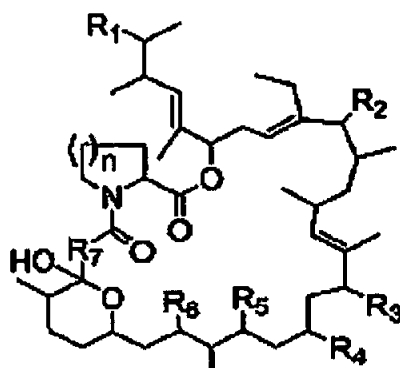
o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos;

en donde, dicho método comprende hacer reaccionar la meridamicina con un dialcoxialcano en la presencia de un catalizador ácido.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho dialcoxialcano es 2,2-dimetoxipropano.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho catalizador es ácido paratoluenosulfónico.

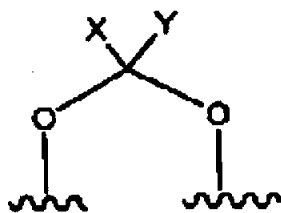
25. Un método para preparar un compuesto de la estructura:



en donde:

R_1 y R_2 son oxo;

R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , se unen para formar una estructura:



en donde X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

R_7 es CH_2 , CHOH , o C=O ; y

n es 1 o 2;

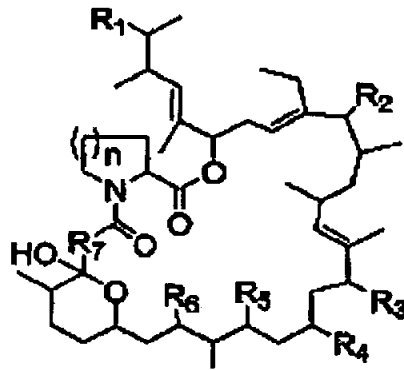
5 o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos;

en donde dicho método comprende hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación 22 con el reactivo periodinano Dess-Martin.

10

26. Un método para preparar un compuesto de la estructura:

15



en donde

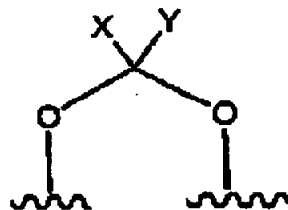
20

R_2 es oxo;

R_2 es OH;

25

R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , se unen para formar una estructura:



X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

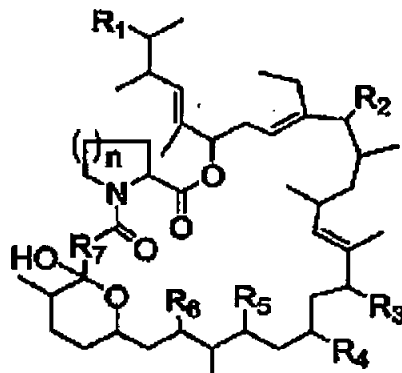
R₇ es CH₂, CHOH, o C=O; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos;

en donde dicho método comprende tratar el compuesto de la reivindicación 22 con rutenato de tetrapropilamonio y óxido N-morfolina.

27. Un método para preparar un compuesto de la estructura:



en donde:

R₁ es oxo;

R₂ es OH;

R₃, R₄, R₅, y R₆ son OH;

R_7 es CH_2 , CHOH , o C=O ; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos;

5

en donde dicho método comprende hacer reaccionar el producto de la reivindicación 26 con un ácido débil.

10

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho ácido débil es ácido paratoluenosulfónico.

29. Un método para tratar un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

15

30. Un método para tratar un trastorno neurológico que comprende administrar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a un mamífero.

20

31. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho compuesto se combina con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

25

32. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho trastorno neurológico es epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, enfermedad de Alper, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de

ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
NEURODEGENERATIVOS

Resumen

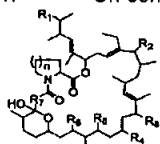
5

Se describe un compuesto de la estructura. Se describe este compuesto y su uso para preparar medicinas útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		92
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 498/18, A61K 31/436, A61P 25/00, C07D 498/22		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/779,940	32) Fecha 07/03/06	(33) País US	(72) Inventor(es) GRAZIANI, Edmund y PONG, Kevin
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07/10/08			(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 13/09/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07			N° publicación: WO/2007/103347
	No. de solicitud PCT/US2007/005645			
(54) Titulo: ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS				

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la estructura:

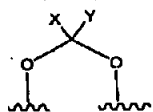


en donde:

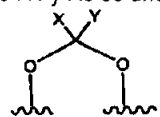
R1 y R2 son, independientemente seleccionados del grupo que consiste de, OH, oxo, O(alquilo C1 a C6), O(alquilo C1 a C6 sustituido), O(acilo), O(arilo), O(arilo sustituido), o O(heterociclilo), O(heterociclilo sustituido);

R3, R4, R5, y R6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de OH, oxo, O(alquilo C1 a C6), O(alquilo C1 a C6 sustituido), O(acilo), O(arilo), O(arilo sustituido), O(heterociclilo), y O(heterociclilo sustituido); o

R3 y R4 y/o R5 y R6 se unen juntos para formar una estructura:



o R4 y R5 se unen para formar una estructura: —



en donde X y Y son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

R7 es CH2, CHOH, o C=O; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptablemente de estos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

93

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 498/18, A61K 31/436, A61P 25/00, C07D 498/22

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) GRAZIANI, Edmund y PONG, Kevin

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/779,940

07/03/06

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 07/10/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13/09/07

Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07

N° publicación: WO/2007/103347

No. de solicitud PCT/US2007/005645

(88) Título:

ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

94

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional : C07D 498/18, A61K 31/436, A61P 25/00, C07D 498/22

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) GRAZIANI, Edmund y PONG, Kevin

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

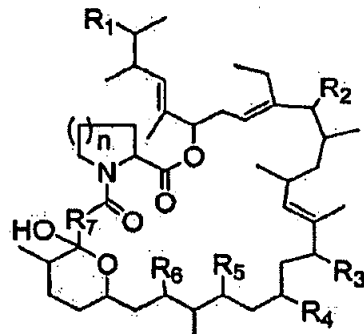
(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/779,940 **07/03/06** **US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **07/10/08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **05/03/07**
No. de solicitud **PCT/US2007/005645**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **13/09/07**
No. Publicación : **WO/2007/103347**



(54) Título: **ANÁLOGOS DE MERIDAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS**

(57) Resumen: Se describe un compuesto de la estructura. Se describe este compuesto y su uso para preparar medicinas útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.



No. 08-091985- -00000-0000

Fecha: 2008-09-02 15:56:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐	☐	☐
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	☐
-Descripción de la invención.	☒	☐
-Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	☐
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	☐	☐
DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐ INCOMPLETA	☐	☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐ INCOMPLETA	☐	☐

Firma Responsable:

Edgar Nucaño

Fecha:

SEPTIEMBRE 7 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 96

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	8 91985
	Solicitud internacional	PCT/US2007/005645
	Fecha inicio fase nacional	07/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6925
	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,

24 OCT. 2008

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

adpall