

00 24876

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00024876 ()

Folios: 67

II Fecha (AMD): 2000-04-05 17:35:32

V1 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

12 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **ELI LILLY AND COMPANY, LIMITED**

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Inglaterra

Departamento o Estado

Dirección

Hampshire RG21 6XA,

Ciudad

Kingsclere Road, Basingstoke,

(74) DATOS DEL APODERADO

EMILIO FERRERO

Nombre

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Dirección y Domicilio

BOGOTA, COLOMBIA

Ciudad

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

1- Martine KEENAN

2- Sandra Ginette MILUTINOVIC

3- David Edward TUPPER

Identificación

1- Four Winds, The Firs, Odiham, Hampshire RG29 1PP, Reino Unido

2- 39 Devonshire Park, Reading, Berkshire RG2 7DX, Reino Unido

Dirección

3- 8 Mildenhall Close, Lower Earley, Reading, Berkshire RG6 3AT, Reino Unido.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS FARMACEUTICOS

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

(33) País

Fecha

No. Solicitud

UK.

08 de Abril de 1999

9908021.0

Convención de París.

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

Colo: 11187-801-004-5

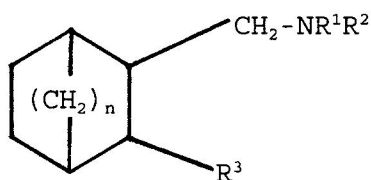
CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07C 101/000

-5 ABR. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula:



(I)

En la cual R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^3 es uno de los grupos naftilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido, y n es 1 o 2; o una sal o éster de este.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por v/r de \$603.000 -</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

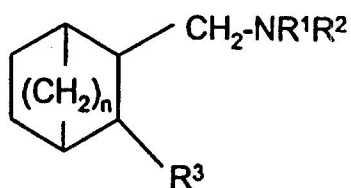
CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

COMPUESTOS FARMACEUTICOS

Esta invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen propiedades farmacéuticas.

Los compuestos de la invención son los de la siguiente fórmula:



(I)

En la cual R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^3 es uno de los grupos naftilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido, y n es 1 o 2; o una sal o éster de este.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres son indicados para

uso en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central.

En la fórmula anterior (I), un grupo alquilo C_{1-4} puede ser metilo, etilo, o propilo, y puede ser ramificado o no ramificado e incluye isopropilo y tert.butilo. preferiblemente R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno, metilo o etilo, y especialmente hidrógeno o metilo. El grupo $-NR^1R^2$ es más preferiblemente $-N(CH_3)_2$ o $-NH(CH_3)$.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferiblemente derivados de bicicloheptilo (n es 1).

Es preferible que el sustituyente R^3 se adhiera a una anillo biciclo en ciertas posiciones sobre el sustituyente, y los grupos preferidos R^3 son β -naftilo, 2-, 3-, -5-, o 6- indolilo, 2-, 3-, 5-, o benzotienilo, 2-, 3-, 5- o 6- benzofuranilo, 2- o 5- benzotiazolilo, 2-, 3-, 6- o 7- quinolinilo o 3-, 6-, o 7- isoquinolinilo.

El grupo R^3 también puede ser sustituido, la sustitución es en uno o en ambos anillos, con uno o más,

preferiblemente 1 a 3, sustituyentes. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, hidroxí, ciano, halo, trifluorometilo, $-NR'R''$ y $-CONR'R''$ donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Un valor preferido de R^3 es β -naftilo opcionalmente sustituido, y especialmente β -naftilo no sustituido.

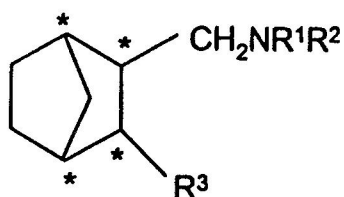
Como se indica anteriormente, es, por supuesto, posible preparar sales del compuesto de la invención y tales sales se incluyen en la invención. Las sales de adición ácida son preferiblemente sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables con ácidos adecuados, tales como aquellos con ácidos inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo, ácido maléico, fumárico, tartárico o cítrico.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, otras sales se incluyen en la invención. Ellas pueden servir como intermediarios en la purificación de compuestos o en la preparación de otros, por ejemplo

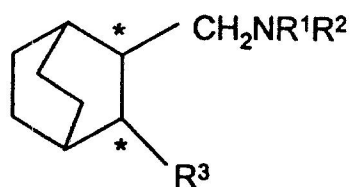
sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

Se apreciará que cuando un sustituyente sobre un grupo R^3 es ácido tal como, por ejemplo, un grupo carboxi, existen oportunidades para los ésteres. Estos pueden ser alifáticos o aromáticos, siendo preferibles los ésteres de alquilo derivados de alcoholes C_{1-4} , especialmente ésteres de metilo y etilo. Un ejemplo de un éster sustituyente es $-COOR'$ donde R' es alquilo C_{1-4} .

Los compuestos de la invención contienen átomos de carbón asimétrico como se indica por medio de los asteriscos en las siguientes estructuras:



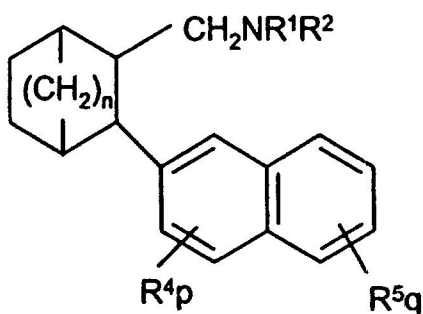
y



Esta asimetría da lugar a isómeros cis- y trans- así como también, en el caso de los derivados de bicicloheptilo, a formas hexo- y endo-. Así los derivados de bicicloheptilo existen como en las formas trans exo, trans endo, cis exo y cis endo, y en cada instancia R^1 S son enantiómeros. En el caso de los derivados de biciclooctilo, solo hay derivados cis y trans, cada uno de los cuales existe en la forma enantiomérica R y S. Los compuestos se pueden preparar como mezclas racémicas y pueden ser utilizados convenientemente como tales, pero los isómeros individuales pueden ser aislados por técnicas convencionales, o son preferiblemente preparados por métodos quiroselectivos. Tanto los isómeros de mezclas racémicas como individuales están incluidos en la presente invención.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) anterior es aquel en el cual R^1 y R^2 es cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^3 es β -naftilo opcionalmente sustituido.

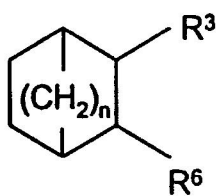
Un grupo particularmente preferido de compuestos de la invención se pueden presentar como sigue:



En el cual R^1 y R^2 es cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^4 y R^5 es cada uno alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, hidroxí, ciano, halo, trifluorometilo, $-NR'R''$ o $-CONR'R''$, en donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y p y q son cada uno 0 o 1 a 3, de tal forma que la suma de p y q es preferiblemente 0 o 1 a 3. Cuando el grupo naftilo se sustituye es preferiblemente un sustituyente simple en la posición 6. De los compuestos anteriores, los más preferidos son los compuestos no sustituidos en los cuales p y q en ambos casos es 0, y adicionalmente los compuestos en los cuales n es 1, los derivados de bicicloheptilo son los más preferidos.

La invención también incluye procesos para la producción de los compuestos de fórmula (I) anterior por medio de cualquiera de los métodos normales de

preparación de alquilaminas sustituidas. Por ejemplo, ellas pueden ser hechas de intermediarios de la fórmula:



(II)

Donde R^3 y n tienen los valores dados anteriormente, y R^6 es $-CN$, $-CONR^1R^2$, $-CH_2NCO_2$, $-CHO$ o $-COOR^7$ en donde R^7 es alquilo C_{1-4} . Tales intermediarios son novedosos y se incluyen como parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (II) son fácilmente convertidos a compuestos de fórmula (I) mediante reducción, opcionalmente seguida por alquilación. El caso de los nitrilos y las amidas de fórmula (II), la reducción es preferiblemente llevada a cabo utilizando un agente reductor de complejos hidruro tal como hidruro de litio aluminio o borohidruro de sodio, mientras en el caso de los isocianatos de fórmula (II), el tratamiento con un ácido mineral concentrado tal como ácido clorhídrico produce la conversión deseada. Los aldehídos y los ésteres de fórmula (II) pueden ser aminados

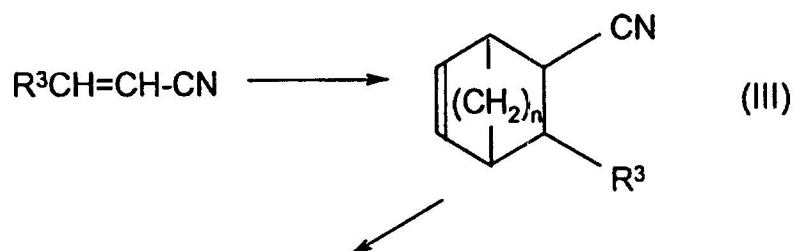
reductivamente a los compuestos deseados de fórmula (I) mediante reducción de los alcoholes correspondientes utilizando, por ejemplo, una conversión del agente reductor del complejo hidruro de los alcoholes al alquilo o arilsulfonatos correspondientes mediante reacción con un cloruro de alquilo o arilsulfonilo tal como cloruro de metilsulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo y la reacción de los sulfonatos con una amina de la fórmula HNR_1R_2 . La aminación reductiva de los aldehidos de la fórmula (II) también puede ser llevada a cabo mediante reducción catalítica, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en la presencia de una amina de la fórmula HNR_1R_2 .

Los compuestos son más convenientemente preparados de los nitrilos y de las aminas de la fórmula (II) y estos son los intermediarios preferidos de la invención.

Una amina primaria producida mediante las rutas anteriores se puede convertir en una amina secundaria o terciaria mediante alquilación. La alquilación se puede llevar a cabo de una manera convencional, por ejemplo mediante alquilación reductiva, reacción con haluro o sulfato de alquilo, reacción con cloroformato de alquilo

seguida por reducción del uretano resultante, o cuando la metilación se lleva a cabo, preferiblemente mediante reacción con ácido/formaldehído fórmico (Eschweiler-Clarke).

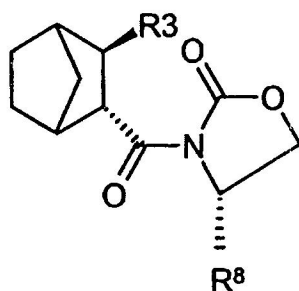
Los compuestos intermedios de la fórmula (II) donde R_6 es $-CN$ o $-CHO$ pueden ser fácilmente preparados mediante reacción Diels-Alder, mediante la adición de ciclopentadieno o ciclohexadieno a un compuesto de fórmula $R^3CH=CH-CN$ o $R^3CH=CH-CHO$, empleando opcionalmente, por ejemplo, cloruro de dietilaluminio, como catalizador. La reacción se prolonga y tiene que ser llevada a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo, de $100^\circ C$ a $200^\circ C$; especialmente aproximadamente $160^\circ C$; produciendo derivados de bicicloheptenilo o biciclooctenilo, los cuales pueden ser reducidos catalíticamente para dar los compuestos de fórmula (II), como se ilustran a continuación.



Compuesto de fórmula (II)

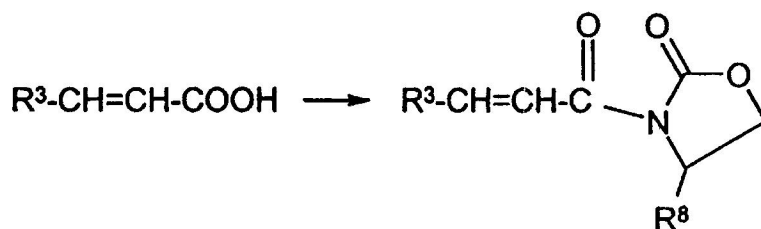
Compuestos de fórmula (III) son novedosos y están incluidos como partes de la presente invención. La reacción da como resultado enantiómeros cis- y trans- en mezclas racémicas, y se pueden utilizar para producir tanto derivados de bicicloheptano como de biciclooctano de la fórmula (I) anterior.

Una reacción que puede ser empleada convenientemente para producir enantiómeros quirales de los derivados de bicicloheptilo utilizan auxiliares quirales Evans como, por ejemplo, intermediarios de amida de oxazolidina, de la fórmula:

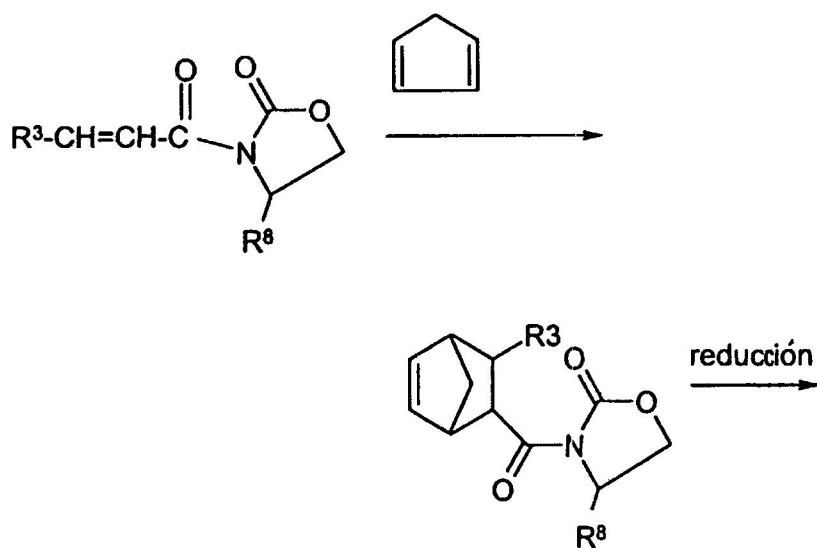


(IV)

Donde R⁸ es alquilo, arilo o aralquilo, proveniente del correspondiente ácido α-insaturado, como sigue:



Seguida por la reacción de Diels-Alder con ciclopentadieno en la presencia de un ácido Lewis y solvente tal como diclorometano, a temperatura baja por ejemplo, entre -10° C y -30° C. La reacción tiene lugar fácilmente para dar un derivado de bicicloheptenilo, el cual en la reducción produce el compuesto de fórmula (IV) anterior, como sigue:

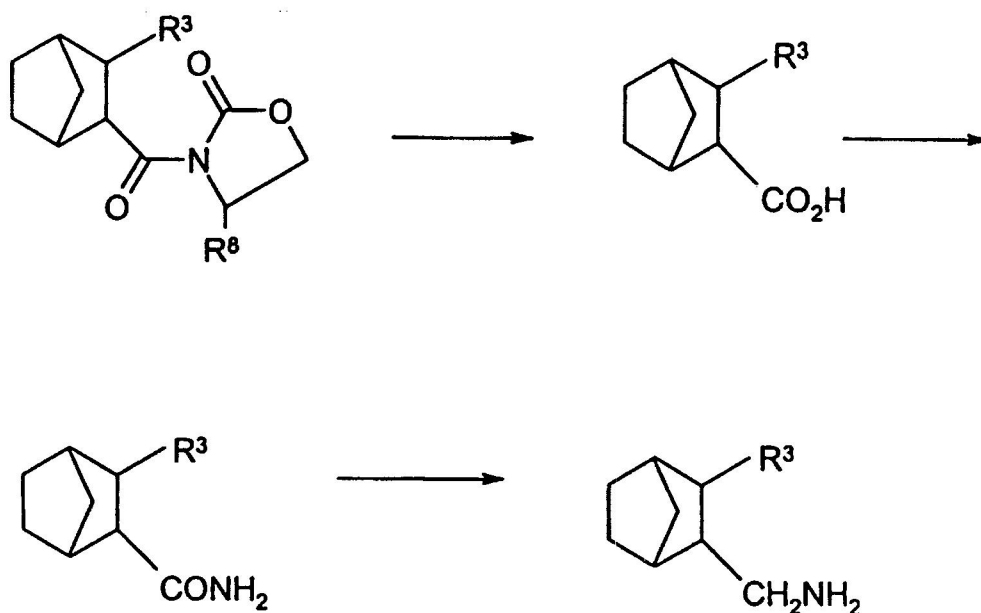


Compuesto de fórmula (IV)

Alternativamente, en lugar de emplear un compuesto quiral de fórmula (IV), un compuesto de oxazolidina en el cual R^8 es hidrógeno se puede utilizar junto con un catalizador quiral.

El compuesto de fórmula (IV) se convierte fácilmente mediante la acción de hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno a un ácido libre, el cual a la reacción con la amina y a la reducción adicional produce un compuesto de fórmula (I), como sigue.

14



La escogencia de los materiales de inicio de ácido α -insaturado apropiados permite la producción de isómeros cis. Y trans-enantioméricamente puros.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen utilidad en la actividad del sistema nervioso central. Los compuestos inhiben la toma de neurotransmisores tales como serotonina, dopamina y noradrenalina. Ellos son sorprendentemente efectivos como inhibidores de la retoma de serotonina, como se evidencia mediante su desplazamiento de [3H] citalopram en los sitios de unión

15

sobre las membranas derivadas de corteza de rata, como en los ensayos descritos a continuación. En un ensayo similar, también se empleó membrana de corteza de rata, los compuestos desplazan nisoxetina, demostrando su capacidad para inhibir la retoma de noradrenalina, ver Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 272, No. 3, 1176-1186, 1995. Las propiedades de retoma de dopamina de los compuestos de la invención se demuestran en el ensayo descrito en Molecular Pharmacology 45: 125-135, utilizando membranas derivadas de estriado de rata. En este ensayo se mide el desplazamiento de WIN 35,428 de su sitio de retoma.

En razón de su perfil de propiedades de retoma neurotransmisora, los compuestos de la presente invención son indicados para el uso en el tratamiento de una variedad de condiciones tales como depresión, obesidad, bulimia, alcoholismo, dolor, hipertensión, envejecimiento, demencia senil, pérdida de memoria por Alzheimer, desorden de hiperactividad por déficit de atención, disfunción sexual, parkinsonismo, ansiedad, síndrome de fatiga crónica, desorden por pánico, desorden obsesivo compulsivo, esquizofrenia, desórdenes gastrointestinales, dolor de cabeza, desórdenes

cardiovasculares, cesación al fumar, adicción a las drogas incluyendo el abuso de cocaína, emesis y desórdenes del sueño.

Los compuestos de la invención son efectivos sobre un rango de dosis amplio, la dosis actual administrada depende de factores tales como el compuesto particular que se utilice, la condición que se trate y el tipo y tamaño del mamífero que se trate. Sin embargo, la dosis requerida normalmente estará en el rango de 0,01 a 20 mg/kg por día, por ejemplo en el tratamiento de humanos adultos, las dosis de 0,5 a 100 mg por día pueden ser utilizadas.

Los compuestos de la invención normalmente se administrarán oralmente o mediante inyección y, para este propósito, los compuestos usualmente se utilizarán en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo.

De acuerdo con esto la invención incluye una composición farmacéutica que comprende como ingrediente

activo un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de estos, asociada con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Para la elaboración de las composiciones de la invención, el ingrediente activo será usualmente mezclado con un portador, o diluyente mediante un portador, o incluido dentro de un portador el cual puede estar en la forma de una cápsula, saco, papel u otro contenedor. El excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido el cual actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Algunos ejemplos de excipientes adecuados son lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, melaza de gelatina, metilcelulosa, metil- y propil- hidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio o aceite. Las composiciones de la invención pueden, si se desea, ser formuladas de tal forma que proporcionen una liberación rápida, sostenida o lenta del ingrediente activo después de la administración en el paciente.

Dependiendo de la ruta de administración, las composiciones anteriores se pueden formular como tabletas, cápsulas o suspensiones par uso oral y

soluciones en forma de inyección o suspensiones para uso parenteral o como supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan en forma de dosis unitaria, cada dosis contiene de 0,5 a 100 mg, más usualmente 1 a 100 mg, del ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos ilustran rutas para la síntesis de los compuestos de la invención.

Ejemplo 1

Etil (Z)-3-(2-naftil)prop-2-enoato

A una lechada de pedazos de magnesio (0,62 g, 0,026 mol) en THF (200 ml) bajo N₂ se agregó una solución de 2-bromonaftaleno (5 g, 0,024 mol) en THF (10 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante toda la noche. Al enfriarse, el sólido ZnBr₂ (3,62 g, 0,016 mol) se agregó en una porción y el precipitado blanco resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó DMF (20 ml), seguido por cloruro de bis (acetonitrilo) paladio (II) (0,02 g, 0,8 mmol) y etil cis-yodoacrilato (1,03 ml, 8,0 mmol). Después de una hora, se agregó HCl 2N, la mezcla se diluyó con éter de

dietilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase etérea se secó y el solvente se removió in vacuo. La cromatografía sobre sílica gel de destello que utiliza hexano:diclorometano (1:1) dio etil (Z)-3-(2-naftil)prop-2-enoato como un sólido blanco, en M/e 227 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

Acido (Z)-3-(2-naftil)prop-2-enoico

Una solución de etiléster de ácido (Z)-naftaleno-2-acrílico (1,38 g, 6,0 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) se trató con hidróxido de litio (0,88 g, 37 mmol) y se calentó a 60° C durante 6 horas. Al enfriarse, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó y se extrajo con éter de dietilo. La fase etérea se secó con el solvente removido in vacuo para dar ácido (Z)-3-(2-naftil)prop-2-enoico como un sólido blanco el cual se utilizó sin purificación adicional, Mp 207-209° C.

Ejemplo 3

3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-
2-ona

A una solución agitada de ácido (E)-3-(2-naftil)prop-2-enoico (10 g, 0,05 moles) a -78° C, se agregó trietilamina (8,42 ml, 0,06 moles) y cloruro de pivaloilo (7,5 ml, 0,6 moles). La agitación continua durante una hora. A una solución agitada de oxazolidinona (5,14 g, 0,6 moles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a -78° C se agregó n-butil litio lentamente (1,6 m en hexanos, 38 ml, 0,06 moles). Se agitó durante una hora. La suspensión del anhídrido mezclado se transfirió en el anión oxazolidinona por medio de una cánula manteniendo la temperatura por debajo de 60° C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. El agua se agregó cuidadosamente y la reacción se extrajo con acetato de etilo. El solvente se lavó con agua salobre, se secó y se evaporó hasta sequedad in vacuo. La cromatografía sobre sílica de destello utilizando acetato/hexano etilo (1:1) dio 3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco, M/e 268 (M+H).

Preparado similarmente fueron:

4(R)-3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp121-123° C.

4(S)-3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp121-123° C.

3-[(Z)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona, M/e 268 ($M+H^+$), 290 ($M+Na^+$).

4(R)-3-[(Z)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona, M/e 358 ($M+H^+$).

Ejemplo 3B

(4R)-3-[(2E)-3-(1-benzotien-7-il)-2-propenoil]-4-benzil-1,3-oxazolidinin-2-ona

A una solución agitada de 7-bromobenzotiofenona (3,58 g, 16,80 mmol) en acetonitrilo seco se agregó (4R)-3-acriloil-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona (4,27 g, 18,48 mmol), seguido por tritolilfosfina (1,02 g, 3,36 mmol), acetato de paladio (377 mg, 1,68 mmol) y finalmente

triethylamina (4,67 ml, 33,60 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Cuando se enfrió, se agregó agua para apagar la reacción. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua salobre, se secó con sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. La purificación se logró mediante cromatografía de columna sobre sílica de destello utilizando una mezcla de 1/9 de acetato de etilo y hexano como un eluante para dar (4R)-3-[(2E)-3-(1-benzotien-7-il)-2-propenoil]-4-benzil-1,3-oxazolidinin-2-ona como un sólido amarillo en 60% de producción, M/e 364 (MH64+).

Ejemplo 3C

3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

A una solución agitada de 4S-4-(benzi)-2-oxazolidinona (20 g, 0,113 mol) en tetrahidrofurano seco (200 ml) enfriado hasta -78° C bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de n-butil litio 2,5 M en hexano (45,2 ml). Después de 10 minutos, se agregó gota a gota cloruro de cloroacetilo (12,76 g). la solución resultante se agitó a -78° durante 15 min luego se le permitió

calentarse hasta temperatura ambiente. Después de 15 min una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) se agregó y la mezcla se concentró in vacuo. El residuo se extrajo con éter de dietilo, los extractos fueron lavados con cloruro de amonio acuoso, secados, filtrados y evaporados para dar un sólido incoloro (28,9g).

Una solución de (4S)-4-benzil-3-(cloroacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (29,08 g, 0,11 mmol) y trifenilfosfina (36,1 g, 0,138 mmol) en tolueno (150 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 h un sólido gomoso amarillo de la sal de fosfonio se precipitó. La mezcla se decantó y la goma se trituroó con tolueno y éter de dietilo. El residuo se secó hasta que se convirtió en un sólido amarillo pálido (46,46 g) de cloruro de (4S)-4-benzil-3-[(trifenilfosfino)acetil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Una mezcla de cloruro de (4S)-4-benzil-3-[(trifenilfosfino) acetil]-1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 0,193 mmol), 2-naftaldehído (30 mg, 0,193 mmol), trietilamina (0,030 ml, 0,212 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina en acetonitrilo (5 ml) se calentaron bajo reflujo durante 24 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en

hexano/éter/diclorometano y se cromatografió sobre sílica de destello eluyendo con hexano:éter 3:2 para dar un sólido blanco (36 mg, 52%) de 3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona. M/e 358 (MH+).

Ejemplo 4

Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona y trans-exo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

A una solución de 3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (2 g, 7,5 mmol) en diclorometano seco (20 ml) a -20° C se agregó ciclopentadieno recientemente desmenuzado 3,2 g, 37 mmol) y cloruro de dietilaluminio (5,4 ml, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió sobre hielo de agua y el solvente se separó. El acuoso se extrajo con diclorometano y el solvente combinado se lavó con agua salobre, se secó y se evaporó hasta secado in vacuo. La cromatografía sobre sílica de destello utilizando acetato/hexano de etilo (3:7) para dar trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-

en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, M/e 334 ($M+H^+$), y trans-exo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, M/e 334 ($M+H^+$).

Se prepararon similarmente:

Trans-endo-4(R)-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp 135-136° C.

Trans-endo-4(S)-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp 135-136° C.

Cis-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp 194-196° C.

Cis-exo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 5

Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona,

Una solución del catalizador se preparó bajo nitrógeno mediante agitar junto con cloruro de anhídrido de cobre (11) (0,0046 g, $0,034 \times 10^{-3}$ mol), 2,2'-isopropilidenebis(4-S)-4-tert-butil-2-oxazolina (0,012 g, $0,038 \times 10^{-3}$ mol) y hexafluoroantimonato de plata (11) (0,024 g, $0,068 \times 10^{-3}$ mol) en diclorometano seco (0,34 ml) a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado sólido se movió mediante filtración a través de un colchón de celita y la solución del catalizador azul brillante se agregó bajo nitrógeno a una lechada agitada de 3-[(E)-3-naftalen-2-ilprop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,05 g, 0,00019 mol) en diclorometano seco (1 ml). Se agregó ciclopentadieno recientemente desmenuzado (0,2 ml, 0,0023 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, el solvente se removi6 in vacuo y el residuo se purific6 mediante cromatografía de columna, eluente 7:3 hexano:acetato de etilo, para dar Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona. Mp 135-136 C.

Ejemplo 6

Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, (1 g, 3 mmol) en etilacetato (20 ml) se agregó 10%Pd-C (0,1 g). La reacción se hidrogenó a 60 psi utilizando un hidrogenador Parr durante una hora. El catalizador se removió a través de celita y el solvente se removió mediante evaporación in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílica de destello utilizando acetato de etilo/hexano (3:7) para dar Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro, M/e 336 ($M+H^+$).

Se preparó similarmente:

Trans-exo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, M/e 336 ($M+H^+$).

Trans-endo-4(R)-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp 141-143° C.

Trans-endo-4(S)-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp 141-143° C.

Cis-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, Mp 194-196° C.

Cis-exo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 7

Acido	Trans-endo-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
-------	---

A una solución de Trans-endo-3-[(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,29 g, 0,86 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml) a -5° C se agregó peróxido de hidrógeno (2 ml) gota a gota. A la lechada resultante se

le agregó una solución de hidróxido de litio (42 mg, 0,18 mmol) en agua (5 ml) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 0° C. La mezcla resultante se agitó durante una hora a 0° C y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con una reacción de sulfuro de sodio en agua se acidificó con HCl 6N y se extrajo con diclorometano. El solvente se elaboró con agua salobre, se secó y se evaporó hasta secado in vacuo. La cromatografía sobre sílice de destello utilizó acetato de etilo:hexano (1:1) para dar ácido Trans-endo-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, M/e 267 (M+H⁺).

Se prepararon similarmente:

Trans-exo-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, M/e 267 (M+H⁺).

Acido Trans-endo-(2R,3R)-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, Mp 135-137° C.

Trans-endo-(2S,3S)-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, Mp 135-137° C.

Acido Cis-endo-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2- carboxílico.

Acido Cis-exo-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2- carboxílico.

Ejemplo 8

Trans-endo-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

A una solución agitada de ácido tran-endo-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (225 mg, mol) en diclorometano (5 ml) a 0-5° C se agregó cloruro de oxalilo (81 µl, 0,93 mmol) seguido por dimetilformamida seca (una gota). A la mezcla se le permitió lograr la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La solución se evaporó hasta secado in vacuo, se redisolvió en tetrahydrofurano seco y se agregó a una solución agitada de dimetilamina en tetrahydrofurano (solución 2M, 0,9 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua de hielo, se extrajo con acetato de

etilo, se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad in vacuo. Cromatografía sobre sílice de destello utilizando acetato de etilo:hexano (1:1) dando trans-endo-n,n-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida como un aceite incoloro, M/e 294 ($M+H^+$).

Se prepararon similarmente:

Trans-exo-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, M/e 294 ($M+H^+$).

Trans-endo-(2R,3R)-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, Mp 140 - 142° C.

Trans-endo-(2S,3S)-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, Mp 140 - 142° C.

Trans-endo-N-metil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, Mp 140 - 142° C.

Trans-endo-(2R,3R)-N-metil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

Trans-endo-(2S,3S)-N-metil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, M/e 280 ($M+H^+$).

Cis-endo-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

Cis-exo-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

Ejemplo 8B:

(1S,2R,3S,4R)-3-(2-metil-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

A una solución agitada de (1S,2R,3S,4R)-3-(1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (200 mg, 0,067 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a -78°C se agregó diisopropilamina de litio (1,67 ml, 3,35 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora antes de que agregara yodometano (2,3 ml, 3,35 mmol).

La se agitó durante otros 10 minutos a esta temperatura antes de que se le permitiera calentarse

hasta temperatura ambiente. Después de una hora, se agregó agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos se lavaron con agua (2 x 10 ml) secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas in vacuo. Cromatografía de columna con 20% de acetato de etilo en hexano proporcionó el (1S,2R,3S,4R)-3-(2-metil-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida como un cristal (140 mg, 66%). M/e 314 (M+H⁺).

Se prepararon similarmente:

(1S,2R,3S,4R)-3-(2-etil-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida M/e 328 (MH⁺).

Ejemplo 8C:

(1S,2R,3S,4R)-3-(2-fluoro-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

A una solución agitada de (1S,2R,3S,4R)-3-(1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (200 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a -78° Se agregó diisopropialmida de litio (1,67

mL, 3,35 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora antes de que se agregara sulfonimida de N-fluorobenceno (2,3 ml, 3,35 mmol). La mezcla se agitó durante otros 10 minutos a esta temperatura antes de que se le permitiera calentarse a temperatura ambiente. Después de una hora, se agregó agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos se elaboran con agua (2 x 10 ml) secada sobre sulfato de magnesio y evaporada in vacuo. La cromatografía de columna con acetato de etilo al 20% en hexano proporcionó de (1S,2R,3S,4R)-3-(1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida. Mp 159-161 c.

Ejemplo 8D:

(1S,2R,3S,4R)-3-(3-bromo-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

A una solución de (1S,2R,3S,4R)-3-(1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (30 mg, 0,1 mmol) en ácido acético (2 mL) se agregó bromo (5,5 μ L, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (5 ml) y se neutralizó mediante la adición cuidadosa de una solución de carbonato ácido saturado. Las capas se separaron y el acuoso se extrajo con cloruro de metileno (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron in vacuo para dar (1S,2R,3S,4R)-3-(3-bromo-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida como un cristal (37 mg, 97%). M/e 378/380 (MH⁺).

Se prepararon similarmente:

(1S,2R,3S,4R)-3-(2,3-dibromo-1-benzotien-5-il)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, M/e
466/468/470 (MH⁺).

Ejemplo 9

Trans-endo-N,N-dimetil(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)metanamina

A una solución agitada de Trans-endo-N,N-dimetil-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (0,45 g, 1,53 mmol) en éter seco (20 ml) se agregó a una solución de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (2 M, 0,84 ml, 1,7 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó agua (1 ml) gota a gota con cuidado seguido de 2N NaOH (1 ml). Cuando la evolución del gas cesó la mezcla de reacción se filtró a través de un manto de celita que fue bien lavado con éter. La solución de éter se secó y después de la remoción de solvente in vacuo el producto se convirtió a una sal de clorhidrato y se recristalizó de tanol/éter para dar Trans-endo-N,N-dimetil(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)metanamina, Mp 249-250° C, α_D +44,4 (c 0,5 MeOH, 25° C).

Se prepararon similarmente:

Trans-exo-N,N-dimetil(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanamina, M/e 280 ($M+H^+$).

Trans-endo-N,N-dimetil[(2R,3R)-3-naftalen-2-ilbicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina, α_D +44,4 (c 0,5, MeOH, 25° C).

Trans-endo-N,N-dimetil[(2S,3S)-3-naftalen-2-ilbicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina, α_D +44,4 (c 0,5, MeOH, 25° C).

Trans-endo-N-metil(3-naftalen-2-ilbicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina.

Trans-endo-N-metil[(2R,3R)-3-naftalen-2-ilbicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina.

Trans-endo-N-metil[(2S,3S)-3-naftalen-2-ilbicciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina, Mp 210-212 °C.

cis-endo-N,N-dimetil (3-naftalen-2-ilbicciclo[2.2.1]hept-2-il)metanamina.

cis-exo-N,N-dimetil (3-naftalen-2-ilbicciclo [2.2.1]hept-2-il) metanamina.

N,N-dimetil[(2R,3R)-3-(1-naftil)biciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina, M/e 280 (MH+)

[(1S,2S,3S,4R)-3-(6-metoxi-2-naftil)biciclo[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp= 145-146 C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(1-benzotien-3-il)biciclo(2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp =208-210 C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(1-benzotien-3-il)biciclo(2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp = 145-146 C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(1H-indol-5-il) biciclo [2.2.1]hept-2-il]-N,N- dimetilmetanamina mp = 148-149 C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, M/e 304 (MH+)

[(1S,2S,3S,4R)-3-(6-fluoro-2-naftilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp = 137-138 C

[(1S, 2S, 3S, 4R) -3- (1-benzotien-7-il)biciclo
[2.2.1] hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, M/e 286 (MH+)

[(1S, 2S, 3S, 4R) -3- (1-benzotien-4-
il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp =
114-116 C

[(1S, 2S, 3S, 4R) -3- (1-benzotien-6-
il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina 240-242
C

[(1s, 2S, 3S, 4R) -3- (3-metoxi-1-benzotien-5-
il)biciclo[2.2.1]hept-2-il] -N,N-dimetilmetanamina, mp-
154-156 C

[(1S, 2S, 3S, 4R) -3- (6-fluoro-1-benzotien-3-
il)biciclo[2.2.1]hept-2-il] -N,N-dimetilunetanamine,
M/e 304 (MH+)

N,N-dimetil [(1R, 2R, 3R, 4S) -3- (3-metil-1-benzotien-
5 il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina, mp =250-252 C

N,N-dimetil [(1S, 2S, 3S, 4R) -3- (2-metil-1-benzotien-

5-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]metanamina, mp= 192-194C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(2-etil-1-benzotien-5-il)biciclo
[2.2.1]hept-2-il] -N,N-dimetilmetanamina, mp= 167-169 C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(2-fluoro-1-benzotien-5-il)biciclo
[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp=159-161 C

[(1S,2S,3S,4R) -3- (3-bromo-1-benzotien-5-il)biciclo
[2.2.1]hept-2-il] -N,N-dimetilmetanamina, M/e
346/366 (MH+)

[(1S,2S,3S,4R) -3- (2,3-dibromo-1-benzotien-5-
il)biciclo [2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp=
101-107 C

[(1R,2R,3R,4S) -3- (6-metoxi-2-naftil)biciclo
[2.2.1]hept-2-il]-N-metilmetanamina, mp= 208-210 C

[(1S,2S,3S,4R)-3-(1-benzotien-3-
il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]-N-metilmetanamina, M/e 272
(MH+)

[(1S,2S,3S,4R) -3- (1-benzotien-5-il) biciclo

[2.2.1] hept-2-il]-N-metilmetanamina, mp = 165-162 C

[(1s,2S,3S,4R) -3- (6-fluoro-1-benzotien-2-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il] -N-metilmetanamina, M/e 290 (MH+)

[(1S,2S,3S,4R)-3-(6-fluoro-2-naftil)biciclo [2.2.1]hept-2-il) -N-metilmetanamina, mp= 167-169 C

N-metil[(1R,2R,3R,4S)-3-(3-metil-1-benzotien-5-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il)tnetanamine, mp = 260-262 C

1-{[(1S,2S,3S,4R) -3- (3-metoxi-1-benzotien-5-il) biciclo [2.2.1]hept-2-il]metil}pirrolidina, mp = 124-126 C

i-{[(1S,2S,3S,4R)-3-(6-fluoro-1-benzotien-2-il) biciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}pirrolidina, M/e 330 (MH+)

1-{[(1R,2R,3R,4S)-3-(3-metil-1-benzotien-5-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}pirrolidina, 198-200 C.

Ejemplo 9B

6-((1R,2S,3S,4S)-3-[(dimetilamino)metil]
[2.2.1]hept-2-il)-2-naftol.

A una solución agitada de [(1S,2S,3S,4R)-3-(6-metoxi-2-naftil)biciclo[2.2.1]hept-2-il]-N,N-dimetilmetanamina en DMF se agregó etano tionilo de sodio. La mezcla se calentó a 100° C durante 40 horas. Cuando se enfrió, se agregó agua para apagar la reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, agua salobre, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. La purificación se logró mediante cromatografía de columna, utilizando un matraz de sílice y DCM/MeOH/(MeOH,NH₄OH al 10%) en una proporción de 10/1/0,1 para el eluante. Producción (10%).
M/E 296 (MH⁺).

Ejemplo 10

Trans-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carbonitrilo

Una mezcla de (E)-(2-naftilo)-acrilonitrilo (1,8 g, a 0,01 mol) y 1,3-ciclohexadieno (8 g, 0,1 mol) en diclorobenceno (10 ml) se ubicó en una bomba de acero inoxidable recubierta con teflón y se calentó a 180° D durante 3 días. El frasco se enfrió hasta temperatura ambiente y los contenidos se transfirieron a un matraz Buchi. El solvente se removió bajo alto vacío y el producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice de destello mediante la elusión con diclorometano para dar Trans-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carbonitrilo, M/e 260 (M+H⁺).

Se prepararon similarmente:

Cis-3-naftalen-2-ilbicilo[2.2.2]oct-5-ene-2-carbonitrilo.

Ejemplo 10B

(2E)-3-(1H-indol-5-il)-2-propenonitrilo

A una solución agitada de 5-yodoildol (2,43 g, 10 mmol) en acetonitrilo seco se agregó acrilonitrilo (1,06 g, 20 mmol), seguido de trietilamina (2,02 g, 20 mmol),

acetato de paladio (66 mg, 0,3 mmol) y finalmente trifenilfosfina (156 mg, 0,6 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo bajo atmósfera de N₂ durante 6 horas. En razón a que algo del material de partida permaneció mediante TLC, se agregó más acrilonitrilo, (1,06 g, 20 mmol) y el reflujo se mantuvo durante 18 horas adicionales.

Cuando se enfrió, el solvente se evaporó hasta secado, y el producto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice de destello con DCM para dar un sólido blanco como (2E)-3-(1H-indol-5-il)-2-propenonitrilo en una producción del 77%. M/e 169 (MH⁺).

Ejemplo 11

Trans-3-naftaleen-2-ilbiciclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo

A una solución de trans-3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carbonitrilo (1,2 g, mol) en acetato de etilo (50 ml se agregó Pd-C al 10% (120 mg). La reacción se hidrogenó a 60 psi utilizando un hidrogenador parr durante una hora. El catalizador se

removió mediante filtración a través de celita y el solvente se removió mediante vaporación in vacuo. El producto se recrystalizó de acetato de etilo/hexano para dar trans-3-naftalen-2-ilbicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo, Mp 108-110° C.

Se prepararon similarmente:

Cis-3-naftalen-2-ilbicyclo[2.2.2]octane-2-carbonitrilo.

Ejemplo 12

Tan-(naftalen-2-ilbicyclo[2.2.2]oct-2-in)metanamina

A una solución agitada de trans-3-naftalen-2-ilbicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo (1 g, mol) en éter seco (30 ml) se agregó una solución de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (1 ml, mol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriadas a temperatura ambiente se agregó agua (1 ml) gota a gota con la precaución seguida con el NOH2N (1 ml). Cuando la evolución del gas cesó la mezcla de reacción se filtró a través de un manto de celita que fue bien lavado con éter.

Después de la remoción del solvente in vacuo el producto se convirtió a una sal de clorhidrato y se recrystalizó de etanol/eter para dar Tan-(naftalen-2-ilbiciclo[2-2-2]oct-2-in)metanamina, mp 272 - 274° C.

Se preparó similarmente:

Cis-(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanamina.

[(2R,3R)-3-(6-metoxi-2-naftil)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-N,N-dimetilmetananmina, mp= 218 - 220 C

[(2R,3R)-3-(1H-indol-3-il)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp= 132 - 134 C

N,N-dimetil[(2R,3R)-3-(2-naftil)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-metanamina, mp= 126 - 128 C

N,N-dimetil[(2S,3S)-3-(2-naftil)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-metanamina, mp= 128 - 130 C

[(2R,3R)-3-(1-benzotien-5-il)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-N,N-dimetilmetanamina, mp= 63 - 65 C

[(2R,3R)-3-(1H-indol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-
N,N-dimetilmetanamina, mp= 184 - 186 C

N-metil[(2R,3R)-3-(2-naftil)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-
metanamina, mp= 112 - 114 C

N-metil[(2S,3S)-3-(2-naftil)biciclo[2.2.2]oct-2-il]-
metanamina, mp= 114 - 116 C

Ejemplo 13

Trans-N,N-dimetil(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-
2-il)metanamina

A una mezcla de trans-(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanamina (0,8, mol), ácido fórmico al 90% (5 ml) y formaldehído acuoso 40% (5 ml) en dimetilformamida (10 ml) se agregaron a reflujo durante 2 horas. La reacción se virió en agua de hielo y se extrajo con éter de dietilo. El solvente se lavó con agua salobre, se secó y se evaporó hasta sequedad in vacuo. La cromatografía de sílice de destello mediante elusión con metanol/diclorometano al 10% seguido por cristalización

48

de la sal de clorhidrato de éter de etanol dio Trans-N,N-dimetil(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanamina, Mp 236 - 238° C.

Se prepararon similarmente:

Cis-N,N-dimetil(3-naftalen-2-ilbiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanamina.

Ejemplo 14

Tabletas que contenían cada una 10 mg de ingrediente activo se elaboraron como sigue:

Ingrediente activo	10 mg
Almidón	160 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Polivinilpirrolidona (como solución en agua al 10%)	13 mg
Almidón de carboximetil de sodio	14 mg
Estearato de magnesio	<u>3 mg</u>
Total	300 mg

El ingrediente activo, almidón y celuosa se mezclaron completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcló con los polvos resultantes y se pasaron a través de un tamiz. Los gránulos así producidos se secaron y se volvieron a pasar a través de un tamiz. El almidón de carboximetil de sodio y el estearato de magnesio se agregaron entonces a los gránulos, los cuales, después de mezclarse se comprimieron en una máquina de tabletas para producir tabletas con un peso cada una de 300 mg.

Ejemplo 15

Cápsulas que contenían cada una 20 mg de medicamento se elaboraron como sigue:

Ingrediente activo	20 mg
Almidón seco	178 mg
Estearato de magnesio	<u>2 mg .</u>
Total	200 mg

El ingrediente activo, almidón y estearato de magnesio se pasaron a través de un tamiz y se llenaron en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

Ejemplo 16

Ensayo de unión de [3H]-citalopram

La capacidad de los compuestos de la invención para desplazar [3H]-citalopram de sitios de unión sobre membranas corticales de cerebro de ratas se midió de la siguiente manera.

En cada pozo de un plato de 96 pozos profundos se agregó:

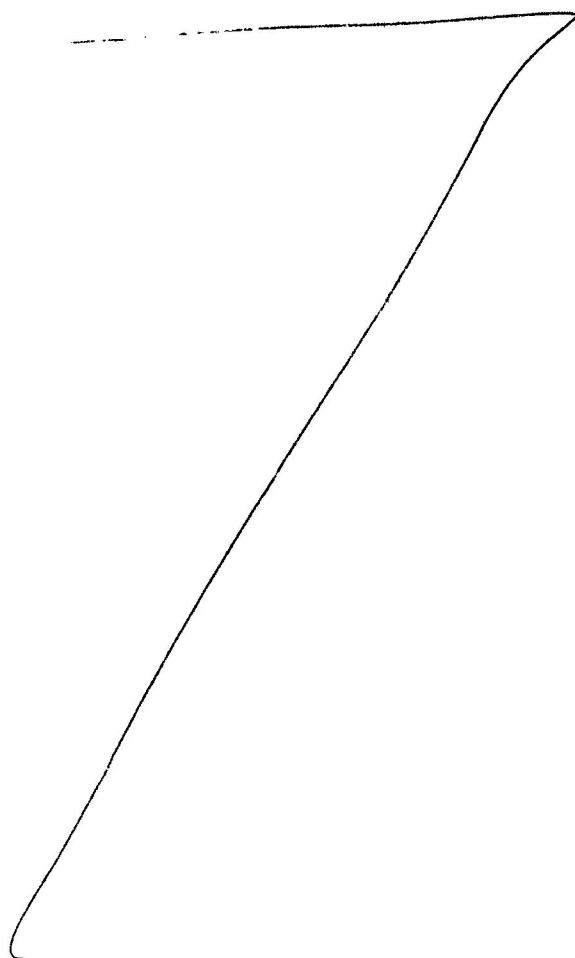
100 ml [3H]-citalopram 2nM

600 ml Tris-HCl pH 7,4 50 mM que contiene 150 mM NaCl y 5 mM de KCl

100 ml compuesto diluido, 50 mM de tris.HCl pH 7,4 que contenía 150 mM de NaCl y 5mM de KCl (unión total) o 100 mM fluoxetina (enlace no específico)

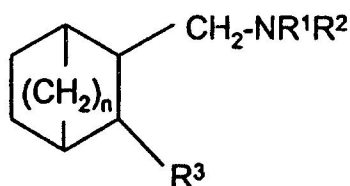
200 ml preparación de membrana (0,75 mg) proteína por ml)

Los platos de microtitulación se incubaron a 37° C durante 90 minutos seguido mediante filtración a través de filtros GF/B embebidos en 50 mM de tris.HCl/0,1% (p/v) de polietilenimina pH 7,4. El filtro se lavó 5 veces con 50 mM de tris.HCl. pH 7,4. Los filtros se removieron, se secaron y el tritio unido se determinó mediante espectrometría de centelleo y líquido. Los resultados se analizaron utilizando un programa de ajuste de ranura automático para proporcionar valores K_i para cada uno de los compuestos.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

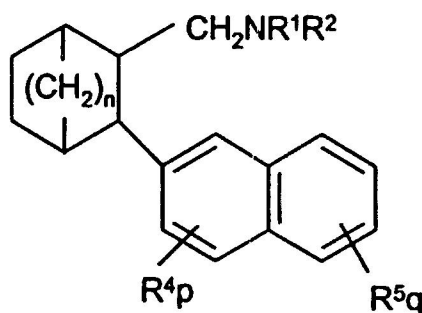


(I)

En la cual R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^3 es uno de los grupos naftilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido, y n es 1 o 2; o una sal o éster de este.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual R^3 es β -naftilo, 2-, 3-, -5-, o 6-indolilo, 2-, 3-, 5-, o benzotienilo, 2-, 3-, 5- o 6- benzofuranilo, 2- o 5- benzotiazolilo, 2-, 3-, 6- o 7- quinolinilo o 3-, 6-, o 7- isoquinolinilo, dicho grupo siendo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en el cual R^3 es opcionalmente sustituido β -naftilo.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual n es 1.
5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de la fórmula

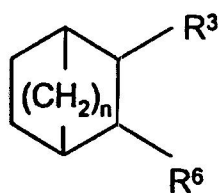


En el cual R^1 y R^2 es cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^4 y R^5 es cada uno alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, hidroxí, ciano, halo, trifluorometilo, $-NR'R''$ o $-CONR'R''$,

en donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y p y q son cada uno, 0 o 1 a 3.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 en el cual p y q son ambos =, y n es 1.

7. Un compuesto de la fórmula



(II)

En donde R^3 y n tienen los valores definidos en la reivindicación 1, y R^6 es $-CN$, $-CONR^1R^2$, $-CH_2NCO_2$, $-CHO$ o $-COOR^7$ en donde R^1 y R^2 son como se definió en la reivindicación 1 y R^7 es alquilo C_{1-4} .

8. Una formulación farmacéutica comprende un compuesto de acuerdo con una de las

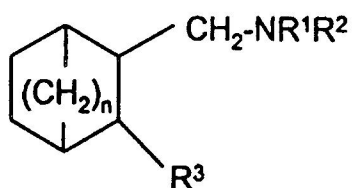
reivindicaciones 1 a 6 junto con una sal farmacéuticamente aceptable o éster de ellas.

9. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, para usar como un farmacéutico.

10. El uso de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de ellas, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central.

RESUMEN

Un compuesto farmacéutico de la fórmula



(I)

En la cual R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^3 es uno de los grupos naftilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido, y n es 1 o 2; o una sal o éster de este.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

*G.1324

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

11187
6511

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

ELI LILLY AND COMPANY LIMITED

of/domiciliado (s) en Kingsclere Road,
Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
30th July 1998

in/en Windlesham, Surrey, U.K.

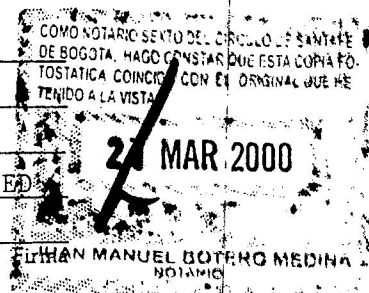
ELI LILLY AND COMPANY LIMITED

BY THEIR ATTORNEY

Signature

T. R. CROWTHER

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)





CERTIFICACIÓN NOTARIAL

YO, el infrascrito **PAUL DERRICK LEONARD** Notario Público con vecindad y ejercicio en Inglaterra y País de Gales, en el Reino Unido de Gran Bretaña, debidamente admitido, facultado y juramentado

CERTIFICO

ser auténtica la firma "T. R. Crowther" puesta al pie del Poder anterior por haber sido suscrita dicha firma ante mí en el día de hoy en la villa de Windlesham, Condado de Surrey, Inglaterra, por Don

TERENCE ROGER CROWTHER

en representación autorizada como un Procurador / Apoderado de

ELI LILLY and COMPANY Limited

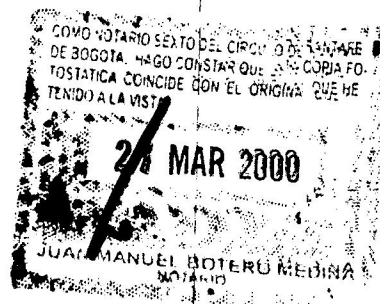
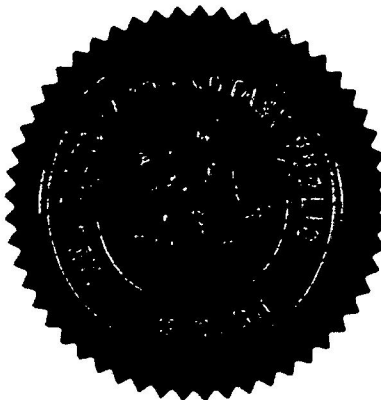
(una sociedad debidamente organizada y existiendo legalmente bajo las Leyes de Inglaterra) a quien conozco y de quien me consta tiene capacidad legal

EN FÉ y TESTIMONIO de lo cual expido el presente que firmo y sello con el de mi Oficio en Windlesham precitado el día 30 de julio de mil noveciento noventa y ocho

DOY FÉ

Paul Derrick LEONARD
Notario Público
P.O. Box 102, AMERSHAM, Bucks.,
INGLATERRA HP7 0QB

30798/LIL/G-1324/ESP/PA/COL





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

SUITE 14, 140 PARK LANE, LONDON W1Y 3AA
TELEPHONE 0171-495 4233 • TELEFAX: 0171-495 4441

El suscrito Primer Cónsul de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **PAUL DERRICK LEONARD**, Notario Público de Amersham, Bucks., Inglaterra, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra registrada en este Consulado General.

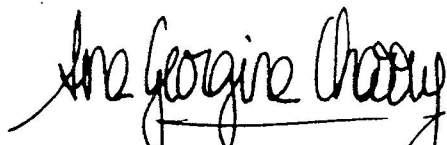
Que, **ELI LILLY AND COMPANY LIMITED**, es una Sociedad que se encuentra debidamente establecida en Basingstoke, Hampshire, Inglaterra y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país.

Que, **TERENCE ROGER CROWTHER**, en su calidad de Procurador / Apoderado, de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado, otorga el Documento precedente y su firma se encuentra autenticada por **PAUL DERRICK LEONARD**, Notario Público de Amersham, Bucks., Inglaterra.

El Primer Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

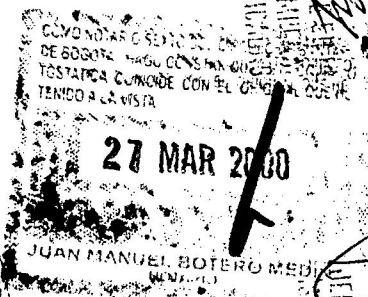
Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los catorce (14) días del mes de Agosto de 1998.

Certificación No. 08/0866
Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


ANA GEORGINA CHARRY
Primer Cónsul



Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1998/08/26

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
26 MAR 2000 PM 12:05

TRADUCCION OFICIAL No.08.206.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

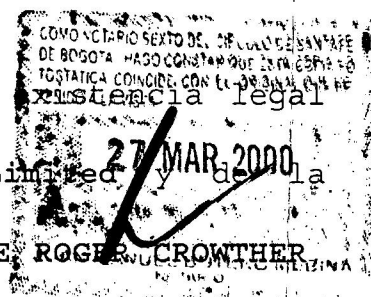
G.1324

Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un documento escrito en inglés y español por medio del cual ELI LILLY AND COMPANY LIMITED otorga Poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.)

Dado y firmado hoy 30 de julio de 1998, en Windlesham, Surrey, Reino Unido, por T. R. Crowther, Apoderado de ELI LILLY AND COMPANY LIMITED.

(En español), Certificación notarial de la de la sociedad ELI LILLY and COMPANY Limited y de la autorización que tenía su Apoderado, TERENCE ROGER CROWTHER para firmar el poder mencionado arriba. Esta certificación fue expedida por PAUL DERRICK LEONARD, Notario Público con vecindad y ejercicio en Inglaterra y el País de Gales, en el Reino Unido de la Gran Bretaña, el 30 de julio de 1998.

(Firmado e impreso), Paul Derrick LEONARD, Notario Público



P.O. Box 102, AMERSHAM, Bucks., INGLATERRA HP7 0QB

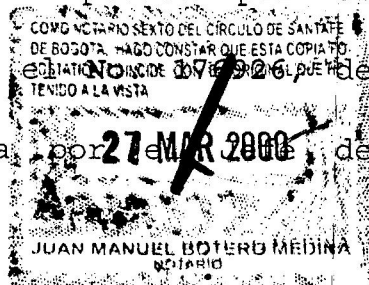
30798/LIL/G-1324/ESP/PA/COL

(Adherido se encuentra sello notarial de oblea rojo con texto en relieve), PAUL D. LEONARD * NOTARIO PUBLICO * SLOUGH *

(En español), Certificación de la firma y cargo de PAUL DERRICK LEONARD, de la existencia legal de la sociedad ELI LILLY AND COMPANY LIMITED y de la autoridad que tenía su Apoderado, TERENCE ROGER CROWTHER, para otorgar el poder arriba mencionado. Esta certificación fue expedida por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES, bajo el N° 08/0866, de fecha 14 de agosto de 1998 y firmada por Ana Georgina Charry, Primer Cónsul. Pagados Impuesto de Timbre y Derechos por valor de ciento seis dólares.

(Sello en tinta del Consulado General de Colombia en Londres.)

Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el N° 07926 de fecha 26 de agosto de 1998 y firmada por 27 de MAR 2000 de Legalizaciones.



Bernarda R. de Martínez
Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994

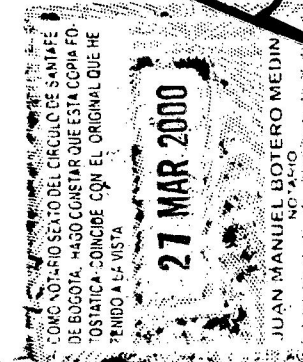
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

268873
Bernarda de Martínez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 SEP 21 12:24

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



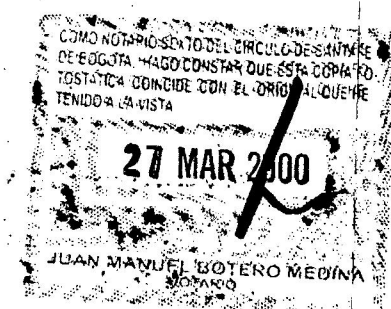
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los
archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me
remito.

Bogotá, 31 de agosto de 1998

COLO 11187-801-002-9

BRM.4

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

31 AGO. 1998

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
[Handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 MAR 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

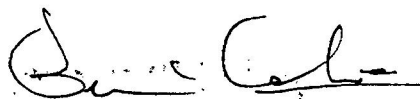
Poderdante: ELI LILLY AND COMPANY LIMITED

Poder conferido el: 30-07-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

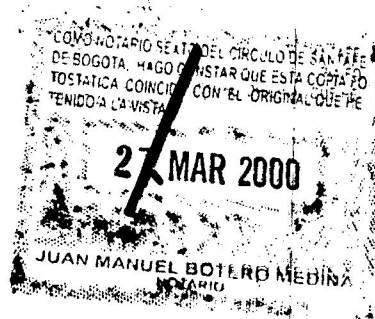
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

Año III, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

14 AGO 1998

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció (pron)

[Handwritten signature]

Compareció (pron) a(s) C. C.

438019

2877924

832

8800

31929

En constancia se *[Handwritten signature]* en el presente documento es (son) la(s) suya(s) que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se *[Handwritten signature]* **27 MAR 2000**
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

[Handwritten signature]
NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No.SOLICITUD: 00-24876

(51) INT.CL.: A61K 31/13

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 00-04-05

(71) SOLICITANTE:

ELI LILLY AND COMPANY LIMITED

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No.DE SOLICITUD: 9908021.0

(72) INVENTOR(ES):

1- Martine KEENAN

2- Sandra Ginette MILUTINOVIC

3- David Edward TUPPER

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 08- IV- 1999

(33) PAÍS: UK.

(74) APODERADO:

EMILIO FERRERO

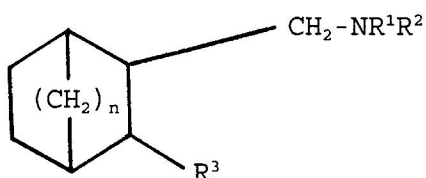
(54) TÍTULO:

COMPUESTOS FARMACEUTICOS

(57) RESUMEN:

REIVINDICACION

1. Un compuesto de la fórmula:



(I)

En la cual R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^3 es uno de los grupos naftilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido, y n es 1 o 2; o una sal o éster de éste.

NOTA. FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00024876 00000000

Folios: 67

Fecha (AMD): 2000-04-05 17:35:32

NIT : 800176089

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,973

FECHA : MARZO 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	960458	19,103,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

606 11187-801-001-5

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



Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00024876 00000000

Folios: 67

Fecha (AMD): 2000-04-05 17:35:32

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA AI

PATENTE DE INVENCION ☒

- Nombre e identificación del Solicitante ✓
- Nombre e identificación del Inventor ✓
- Título o nombre de la Invención ✓
- Descripción ✓
- Reivindicaciones 52
- Resumen 56
- Comprobante de Pago 67

MODELO DE UTILIDAD []

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-06
430

EXPEDIENTE 00-024876

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

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Radicación no 00-24876

Concepto Técnico no 896 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 14 / 00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

69
31

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 896

EXPEDIENTE N° 0-24876

IPC A61K 31/13

- * Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, es necesario que en el título se haga referencia al nombre o grupo químico de los compuestos de la invención; ya que el actual es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado compuesto se encuentra opcionalmente sustituido, debe especificarse claramente los sustituyentes que pueden utilizarse. Esto con el fin de poder precisar el alcance de la invención; ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "..... quinolinilo o isoquinolinilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido", no puede precisarse claramente los sustituyentes correspondientes al grupo al cual se hace referencia.

La reivindicación 7 debe redactarse mejor, de forma tal que en ella se indique claramente que el compuesto que se desea proteger en dicha reivindicación corresponde a un compuesto intermediario en la síntesis del compuesto de fórmula (I). Esto con el fin de que se observe claramente la unidad de invención entre las reivindicaciones.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 10 debe corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención, sino el compuesto en si.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

- * Al corregir el título de la solicitud debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Al corregir la reivindicación 1, se debe corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Santa Fe de Bogotá D.C., 14 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

EXPEDIENTE 00-024876

AUTO 0987

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA