ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

71

2300/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00008363 00008691
Fecha (AMD): 2000-04-12 15:49:17 Folios: 135
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00008363
Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea - Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 0353 de 02 de marzo de 2000, relacionado con el concepto técnico 321 de 23 de febrero de 2000, me permito manifestar lo siguiente:

1. Anexo al presente memorial las artes finales en tamaño 12 x 12 centímetros (por duplicado) y una copia en tamaño 6 x 6 centímetros de la estructura química correspondiente.

2. Acompaño nuevo extracto, basándose en las objeciones hechas por el examinador; así como también las tarjetas correspondientes.

3. Anexo al presente memorial las copias certificadas de las solicitudes de patente Nos. 9903546.1 y 9927880.6 presentadas en la Gran Bretaña, los días 16 de febrero de 1999 y 25 de Noviembre de 1999, respectivamente, sobre las cuales se reivindicó prioridad para el presente caso, con la traducción de las partes pertinentes

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así me acojo al plazo de prórroga establecido en el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión de Acuerdo de Cartagena y atentamente solicito que se me indique cuales son los requisitos faltantes. En caso de que la anterior respuesta no se adecue técnica o jurídicamente al requerimiento, solicito atentamente que ese despacho proceda de conformidad con lo indicado en la Circular Interna No. 001 del 13 de febrero de 1997 expedida por la Delegatura para la Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio y que de conformidad con lo indicado en los artículos 3º., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

The Patent Office

INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed Andrew Cressy

Dated 22 December 1999

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)

THE PATENT OFFICE
16 FEB 1999
RECEIVED BY HAND

The Patent Office

1/77

74
73

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your reference — **4-30804/P1**

2. Patent application number — **9903546.1**
   Date of filing (day/month/year) — **16 FEB 1999**

17FEB99 E425996-3 D00524
P01/7700 0.00 - 9903546.1

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*

NOVARTIS AG
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL
SWITZERLAND

Patent ADP number *(if you know it)* — 7125487002

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation — **SWITZERLAND**

4. Title of invention — **Organic compounds**

5. Name of your agent *(If you have one)*

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent *(including the postcode)*

B.A. YORKE & CO.
CHARTERED PATENT AGENTS
COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD
ISLEWORTH
MIDDLESEX TW7 6NH

Patents ADP number *(if you know it)* — **1800001**

6. If you are declaring priority from one ore more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number

Country	Priority application number *(if you know it)*	Date of filing (day/month/year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? *(Answer 'Yes' if:*

a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or

b) there is an inventor who is not named as an applicant, or

c) any named applicant is a corporate body.

(see note (d))

Yes

3

...ents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	
Description	**25**
Claim(s)	**2**
Abstract	
Drawing(s)	1

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents	
Translations of priority documents	
Statement of inventorship and right to grant of a patent *(Patents Form 7/77)*	
Request for preliminary examination and search *(Patents Form 9/77)*	
Request for substantive examination *(Patents Form 10/77)*	
Any other documents *(please specify)*	

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

B.A. Yorke & Co.

Signature: **B.A. Yorke & Co.** Date: **16.02.99**

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham
0181 560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed. the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the united Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

a) *If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.*

b) *Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.*

c) *If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.*

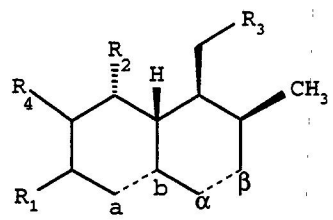
d) *Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.*

e) *For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.*

Organic Compounds

The present invention relates to mevinolin derivatives, a process for their production, their use as a pharmaceutical and pharmaceutical preparations containing them.

More particularly the present invention provides a compound of formula I

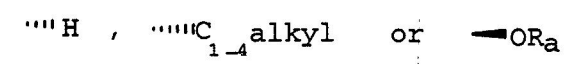


I

wherein

each of a---b and α---β independently, is either a single bond or a double bond;

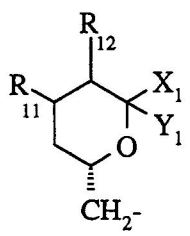
R_1 is



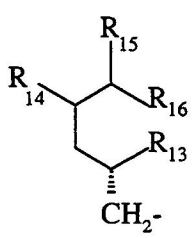
wherein R_a is H, C_{1-6}alkyl optionally substituted by OH or C_{1-4}alkoxy, C_{2-6}alkenyl or aryl-C_{1-4}alkyl;

R_2 is OH; -O-CO-R_5 wherein R_5 is C_{1-8}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl; or -O-R_6 wherein R_6 is the residue of an amino-acid attached to O through its carbonyl residue or -CHR_7-COR_8 wherein R_7 is H, C_{1-4}alkyl, heteroC_{1-4}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl and R_8 is OH, C_{1-4}alkoxy or NR_9R_{10} wherein each of R_9 and R_{10} independently is H, C_{1-4}alkyl or R_9 and R_{10} form together with the nitrogen to which they are bound a heterocyclic residue;

R_3 is a substituted lactam, cyclic carbamate, linear amino alcohol or piperidyl residue, or a residue of formula (i) or (ii)



(i)



(ii)

wherein

X_1 and Y_1 are (H,H), (H,OH) or =O;

R_{11} is OH, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-carbonyl-C_{1-4}alkoxy, hydroxy-C_{1-5}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-5}alkoxy or $NR_{9a}R_{10a}$-C_{1-5}alkoxy wherein each of R_{9a} and R_{10a} independently has one of the significances given for R_9 and R_{10};

R_{12} is H or C_{1-4}alkyl;

R_{13} is OH, C_{1-6}alkoxy, $OCOC_{1-6}$alkyl or $OCONHC_{1-6}$alkyl;

R_{14} has one of the significances given for R_{11};

R_{15} has one of the significances given for R_{12};

R_{16} is $CONR_{17}R_{18}$ wherein one of R_{17} and R_{18} is H and the other is C_{1-6}alkyl, hydroxy-C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl; or C_{1-6}alkoxy-carbonyl; and

R_4 is H or OR_{19} wherein R_{19} is C_{1-6}alkyl, hydroxy-C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl or C_{1-4}alkoxycarbonyl-C_{1-4}alkyl,

with the provisos that

a) when R_3 is a radical of formula i) and R_2 is -O-CO-R_5, then R_4 is other than H; and

b) when R_4 is H and R_3 is a radical of formula ii), then either R_{13} is other than OH or R_{14} is other than OH;

in free form or in salt form.

Alkyl groups as R_5, R_{7-16}, R_{19}, R_{30}, R_{31}, R_{40}, R_{41}, R_{50} and R_{51} or alkyl moieties may be branched or straight chain. Cycloalkyl groups or moieties are preferably cyclopentyl or cyclohexyl. Heteroalkyl includes e.g. halogenated alkyl such as CF_3.

Aryl or aryl moiety is preferably phenyl and may be substituted, e.g. by halogen, OH, amino optionally substituted, COOH, CF_3, C_{1-4} alkoxy or cyano, preferably by 1,2 or 3 C_{1-4}alkoxy. Aryl-C_{1-4} alkyl is preferably phenyl-C_{1-4} alkyl, e.g. benzyl or phenethyl.

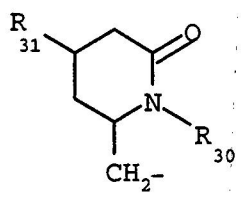
Preferably each of a---b and α---β is a double bond.

Heteroaryl is preferably derived from a 5- or 6- membered heterocycle optionally fused to a benzene ring, e.g. pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, indolyl etc. In hetero-

aryl-C_{1-4}alkyl, the alkyl moiety preferably is C_1 or C_2alkyl. When R_9 and R_{10} form together with the nitrogen to which they are attached a heterocyclic residue, this may be a 5- or 6-membered ring optionally comprising a further heteroatom, e.g. pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl or morpholino.

When R_6 is the residue of an amino acid, it may be the residue of a natural or unnatural α-amino acid or of a β-amino acid residue, e.g. Ala, Leu, Ile, Val, Pro, wherein the terminal amino group may be substituted or unsubstituted, e.g. by an amino protecting group.

When R_3 is a substituted lactam residue, the nitrogen of the lactam may be substituted and/or a further substituent may be present on the ring, e.g. on the carbon atom opposite to the nitrogen. Preferably the lactam residue is disubstituted. A suitable example of a substituted lactam as R_3 includes e.g. a radical of formula (iii)



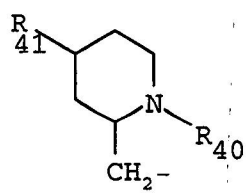
(iii)

wherein

R_{30} is C_{1-8}alkyl; C_{3-7}cycloalkyl; aryl; C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl; aryl-C_{1-4}alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C_{1-4}alkyl; or aryl-C_{1-4}alkylcarbamoyl-C_{1-4}alkyl;

R_{31} is OH; C_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkoxy; amino-C_{1-4}alkoxy; hydroxy-C_{1-4}alkoxy; C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy; carboxy-C_{1-4}alkoxy; or C_{1-4}alkoxy-carbonyl-C_{1-4}alkoxy.

When R_3 is a substituted piperidyl residue, the nitrogen of the piperidyl may be substituted and/or a further substituent may be present on the ring, e.g. on the carbon atom opposite to the nitrogen. Preferably the piperidyl residue is disubstituted. A suitable example of a substituted piperidyl residue includes e.g. a radical of formula (iv)



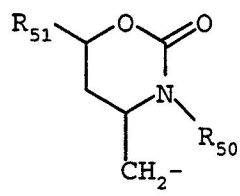
(iv)

wherein

R_{40} has one of the significances given for R_{30}; and

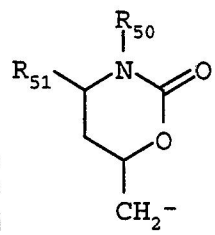
R_{41} has one of the significances given for R_{31}.

When R_3 is a substituted cyclic carbamate residue, the nitrogen of the carbamate may be substituted and/or a further substituent may be present on the ring, e.g. on the carbon atom opposite or adjacent to the nitrogen. Preferably the cyclic carbamate residue is disubstituted. A suitable example of a substituted cyclic carbamate residue includes, e.g. a radical of formula (va) or (vb)



(va)

or



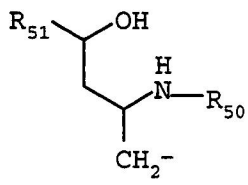
(vb)

wherein

R_{50} has one of the significances given for R_{30} and

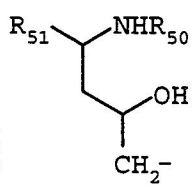
R_{51} is C_{1-4}alkyl; hydroxy-C_{1-4}alkyl; amino-C_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl; carbamoyl-C_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl-carbamoyl-C_{1-4}alkyl; or aryl-C_{1-4}alkylcarbamoyl-C_{1-4}alkyl.

When R_3 is a substituted amino alcohol residue, it may correspond to a residue which by cyclisation leads to a substituted cyclic carbamate, e.g. as indicated above, particularly a radical of formula (va) or (vb). Preferably the amino group of the amino alcohol is monosubstituted, e.g. by a substituent as indicated above for R_{30}. A suitable example of a substituted amino alcohol includes e.g. a radical of formula (via) or (vib)



(via)

or

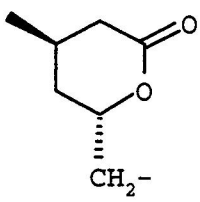


(vib)

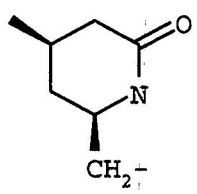
wherein R_{50} and R_{51} are as defined above.

Compounds of formula I may exist in free form or in salt form, e.g. acid addition salts with e.g. organic or inorganic acids, for example, hydrochlorides, or salt forms obtainable when a COOH is present, as salts with bases e.g. alkali salts such as sodium or potassium, or substituted or unsubstituted ammonium salts.

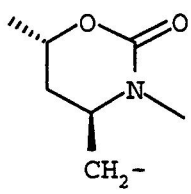
It will be appreciated that in the residues of formulae (i), (ii), (iii), (iv), (va), (vb), (via) and (vib) may comprise at least one asymetric carbon atom, e.g.



(i')



(iii')

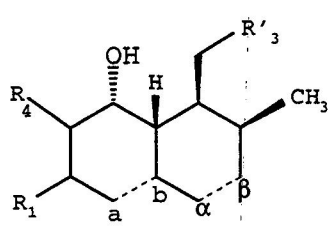


(va')

Where in the molecule of formula I the stereochemistry is not indicated, it is to be understood that the present invention embraces all enantiomers and their mixtures. Similar considerations apply in relation to starting materials exhibiting asymetric carbon atoms as mentioned above.

The present invention also includes a process for the production of a compound of formula I, comprising

a) for the production of a compound of formula I wherein R_3 is a radical of formula (i), reacting a compound of formula II



II

wherein a---b and α---β and R_1 are as defined above and R'_3 is a radical of formula (i) with a compound of formula III

R_2-COOH III

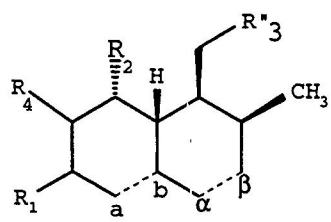
wherein R_2 is as defined above, or a functional derivative thereof, or

b) converting mevinolin or compactin into a compound of formula I; or

c) removing a hydroxy-protecting group in a compound of formula I in a protected form; or

d) for the production of a compound of formula I wherein R_3 is a substituted cyclic carbamate residue, submitting to cyclisation in the presence of carbonyl diimidazole a compound of formula I wherein R_3 is a substituted amino alcohol; or

e) for the production of a compound of formula I wherein R_3 is a substituted amino alcohol, submitting to reductive amination the carbonyl function in a compound of formula IV



IV

wherein R_1, R_2, R_4, a---b and α---β and R_1 are as defined above, and R"$_3$ is a substituted oxo-alcohol;

and, where required, removing the protecting group, and converting the resulting compound of formula I in free form or in salt form.

Where OH groups are present in the starting products which are not to participate in the reaction, they may be protected, in accordance with known methods. OH protecting groups are known in the art, e.g. tert.-butyl-dimethyl-silanyl.

Process step a) may be performed in accordance with known esterification methods. A functional derivative of a compound of formula III includes e.g. an acid halogenide, ester or

anhydride. Process steps a) and b), when used for the preparation of a compound of formula I wherein R_3 is a radical of formula (i) or (ii), may be carried out by analogy to the processes disclosed in PCT/EP98/05415, the contents thereof being incorporated herein by reference, e.g. the -O-CO-R_5 group of mevinolin may be reduced to OH and then esterified to another -O-CO-R_5 group.

Process steps (b), (c), (d) and (e) may be effected analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples below. The lactone group of mevinolin or compactin may be converted e.g. into a conjugated unsaturated lactone which may be e.g. further converted into a substituted amino-alcohol, e.g. by 1,4-addition with e.g. veratrylamine.

The OH protected lactone ring of mevinolin or compactin may also be submitted to ring opening, e.g. by reaction with anamine, then to oxidation of the resulting hydroxy group, to cyclisation into a OH substituted lactam which may be reduced to a 4-OH-2-piperidyl group.

Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or may be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in PCT/EP98/05415.

The following Examples are illustrative of the invention.
Boc = tert.-butoxy-carbonyl
rt = room temperature
THF = tetrahydrofurane
DMF = dimethylformamide
DCC = N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
Pro = proline
TBDMS = tert.-butyldimethylsilyl

Example 1:

Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert.-butyl ester 2-{8-[2-(4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl} ester

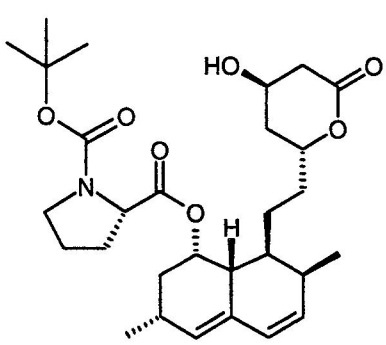
a) To a solution of 430 mg of Boc-Pro-OH in 5 ml CH_2Cl_2 are added 206 mg DCC. After 15 min. stirring at rt, the suspension is filtered and the solution (filtrate) is added to a

solution of 170 mg 4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(8-hydroxy-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-tetrahydro-pyran-2-one, and 480 mg 4-dimethylamino-pyridine in 5 ml CH_2Cl_2. The mixture is stirred for ca. 1 h then the solvent is evaporated.The residue is dissolved in diethyl-ether and successively extracted with cold 1N HCl, H_2O, saturated sodium bicarbonate, and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate, then evaporated. The crude product is purified by silicagel chromatography (hexane/diethyl-ether) affording the desired O-TBDMS-protected intermediate pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert.-butyl ester 2-(8-{2-[4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl) ester.

b) 190 mg of the above intermediate is dissolved in 10 ml THF containing 0.12 ml acetic acid and 465 mg tetrabutyl ammonium fluoride trihydrate. After 72 hrs at rt, the solvent is evaporated, the residue dissolved in ethyl acetate and washed with sodium bicarbonate, H_2O and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. After crystallization from diethyl ether the title compound is obtained.
MS (ESI) M+H =518, MH-Boc = 418.

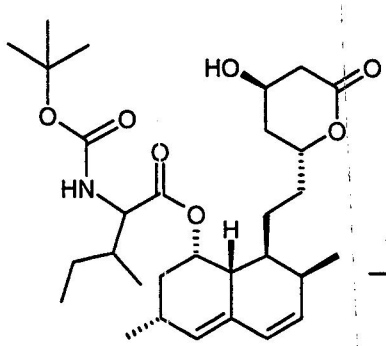
By following the procedure of Example 1, but using the appropriate starting materials, compounds of Examples 2 and 3 below may be obtained:

Example 1



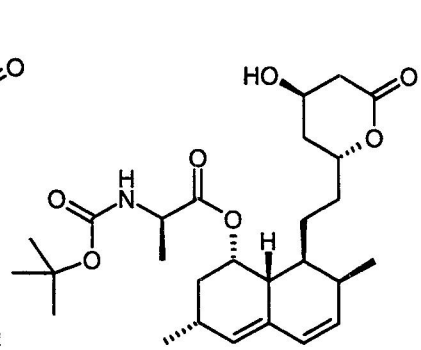
see above

Example 2



MS(ESI): 534(M+H)

Example 3



MS(ESI): 492 (M+H)

Example 4: 2-Ethyl-butyric acid 8-[2-(4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-2-methoxy-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

a) To a solution of 990 mg (2.2 mmol) of 4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(7-hydroxy-2,6-dimethyl-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-tetrahydro-pyran-2-one in 50 ml of dichloromethane are added 590 mg (2.8 mmol) of 1,8-bis-dimethylamino-naphtalen and 407 mg (2.8 mmol) of trimethyloxonium tetrafluoroborate. The reaction mixture is heated at reflux for 8 hours. After cooling to room temperature the mixture is diluted with 50 ml of tert.-butyl methyl ether and washed successively with a 10% acetic acid aqueous solution, saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 95/5 to 4/1) to afford the desired product 4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(7-methoxy-2,6-dimethyl-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-tetrahydro-pyran-2-one, as a white foam.
MS (ESI) 463 (M+H)

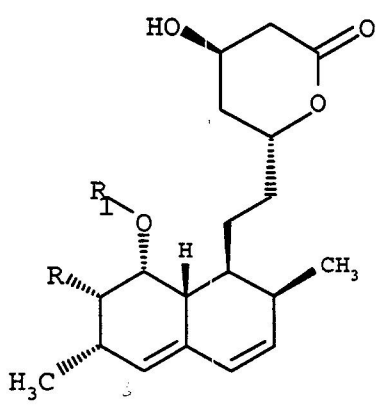
b) To a solution of 330 mg (0.72 mmol) of 4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(7-methoxy-2,6-dimethyl-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-tetrahydro-pyran-2-one and 0.7 ml of water in 7 ml of THF are added 82 mg (2.2 mmol) of sodium borohydride. The mixture is stirred at room temperature for 1 hour. It is then diluted with 10 ml of t-butyl methyl ether and washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated to afford the desired product 4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(8-hydroxy-7-methoxy-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-tetrahydro-pyran-2-one.
MS (EI) 432 (M-CH_3OH)

c) To a solution of 330 mg (0.72 mmol) of 4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-[2-(8-hydroxy-7-methoxy-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-tetrahydro-pyran-2-one in 5 ml of chloroform are added 523 mg (4.3 mmol) of 4-dimethylaminopyridine and 445 mg (2.1 mmol) of 2-ethyl butyric acid anhydride. The reaction mixture is stirred overnight at 60%. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with 15 ml tert.-butyl methyl ether and washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate, water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the

solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 95/5 to 4/1) to afford the desired product 2-ethyl-butyric acid 8-{2-[4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl]-ethyl}-2-methoxy-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester.
MS (EI) 530 (M-CH_3OH); 505 (M-C_4H_9)

d) To a solution of 255 mg (0.45 mmol) of 2-ethyl-butyric acid 8-{2-[4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl]-ethyl}-2-methoxy-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 5 ml of THF are added 175 mg (2.9 mmol) of acetic acid and 680 mg (2.3 mmol) of tetrabutylammonium fluoride trihydrate. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature. The reaction mixture is then diluted with 15 ml of ethyl acetate and washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate, water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 6/4 to 4/6) to afford the title compound as a white foam.
MS (CI) 449 (M+H), 431 (M-H_2O)

By following the procedure of Example 1, but using the appropriate starting materials, the compounds of formula X_1



X_1

wherein R is as defined in Table 1 below, may be prepared, except for example 10, which is described below.

Table 1

Ex	R	R_1	MS
4	O-CH_3	-CO-CH-(CH_2-CH_3)$_2$	see above
5	O-CH_2-CO-O-C_2H_5	-CO-CH-(CH_2-CH_3)$_2$	521 (M+H) (EI)
6	O-CH_2-CH_2-OH	-CO-CH-(CH_2-CH_3)$_2$	523 (M+HCOO) (ESI)
7	O-CH_2-phenyl	-CO-CH-(CH_2-CH_3)$_2$	524 (M+H) (EI)
8	O-CH_2-CH_2-O-CH_3	-CO-CH-(CH_2-CH_3)$_2$	493 (M+H) (EI)
9	O-tert.-butyl	-CO-CH-(CH_2-CH_3)$_2$	490 (M) (EI)
10	H	-CH_2-COOH	see below

Example 10: {8-[2-(4-Hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid

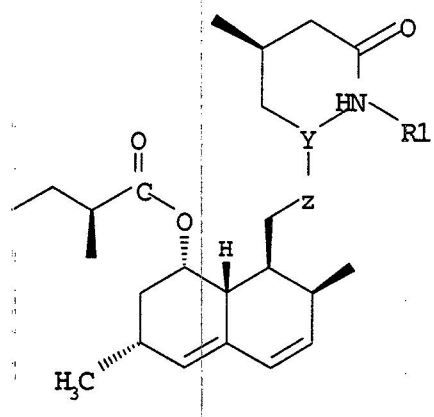
A solution of 17.1 mg (0.042 mmol) of {8-[2-(4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ethyl ester in 1 ml methanol is treated with 2 ml of a solution of methanol/water 8:2 containing 10% KOH for 15 min. at rt. Then the reaction is poured on ice which contains some 6 N HCl and extracted with ethyl acetate, the extract is washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent evaporated to give 11.8 mg of a residue. The residue is dissolved in 2 ml toluene and heated to reflux in a dean stark apparatus for 1 h. Evaporation of the solvent gives the title compound. MS (EI) 378 (M+)

Example 11: 2-Methyl-butyric acid 8-[2-(1-benzyl-4-methyl-6-oxo-piperidin-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

Mevinolin is treated with acetic anhydride to give the α,β-unsaturated lactone. This is treated with cuprous bromide dimethylsulfide complex and methyl lithium to affect conjugate addition. The methylated lactone compound is treated with methanol and diazabicycloundecane to give the ring opened methylated hydroxy ester. The hydroxy group of which is then oxidized with sulfur trioxide pyridine complex to the corresponding ketone. The ketone is reductively aminated (as described for example 15) to give the title compound.

MS(EI): 491 (M)

By following the procedure of Example 11, but using the appropriate starting materials, the diastereomers of formula



may be prepared:

Example	Y-Z	R_1	MS (EI)
11	C—C	-CH_2-phenyl	see above
12	C◄C	-CH_2-$CH(CH_3)_2$	457 (M)
13	C⋯C	-CH_2-$CH(CH_3)_2$	457 (M)

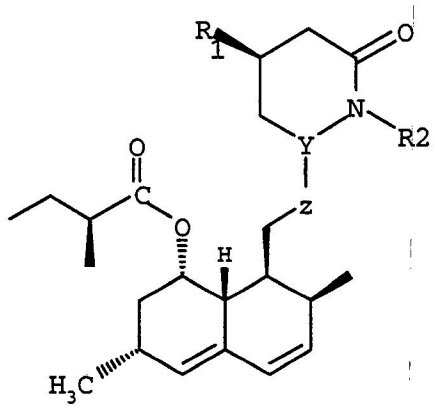
Example 14: 2-Methyl-butyric acid 8-{2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-hydroxy-6-oxo-piperidin-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

a) To a solution of 5.5 g (10 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-[5-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-methylcarbamoyl-3-oxo-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 50 ml of dichloroethane are added 2.1 g (13 mmol) of veratrylamine, 3.2 g (15 mmol) of sodium triacetoxyborohydride and 600 mg of acetic acid. The reaction mixture is stirred for 48 hours at room temperature and than at reflux for 8 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with 50 ml ethyl acetate and washed successively with 25 ml 1 N sodium hydroxide, 25 ml water and 25 ml brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The crude product is purified by silica gel chromatography (t-butyl methyl ether/cyclohexane 3/2) to afford the desired product 2-methyl-butyric acid 8-{2-[4-(tert.-

butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-6-oxo-piperidin-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester as a mixture of diastereomers.
MS (EI) 667 (M)

b) To a solution of 550 mg (0.83 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-{2-[4-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-6-oxo-piperidin-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 20 ml of methanol are added 5 ml 1 N HCl. After 5 hours at room temperature the reaction mixture is treated with 6 ml of 1 N NaOH and 20 ml ethyl acetate. The organic phase is washed twice with 10 ml water, dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (tert.-butyl methyl ether/methanol 93/7) to afford the desired title compound as a mixture of diastereoisomers as a white powder. The diastereoisomers are separated by preparative HPLC (RP-18, ACN/H_2O 50/50).
Diastereomer A, white powder, MS (ESI) 554 (M+H) (see Ex. 14 in Table 2 below)
Diastereomer B, white foam, MS (ESI) 554 (M+H) (corresponds to Ex. 18 below)

By following the procedure of Example 14, but using the appropriate starting materials, the compounds of formula X_2



X_2

wherein R and Y-Z are as defined in Table 2 below, may be prepared.

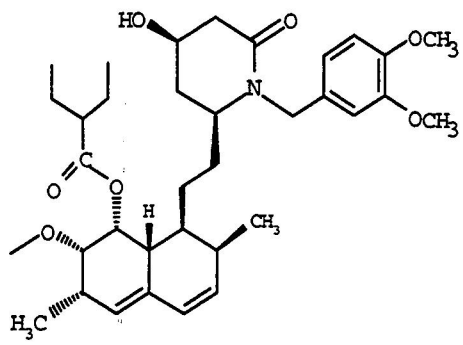
Table 2

Ex	Y-Z	R_1	R_2	MS
14	C═C	OH	-(3,4-dimethoxy)-benzyl	see above
15	C═C	OH	-CH_2-4-pyridyl	495 (M+H) (ESI)
16	C═C	OH	-CH_2-3-pyridyl	494 (M) (EI)
17	C⋯⋯C	OH	-CH_2-3-pyridyl	494 (M) (EI)
18	C⋯⋯C	OH	-(3,4-dimethoxy)-benzyl	554 (M+H) (ESI)
19	C═C	OH	CH_3	418 (M+H) (ESI)
20	C═C	OH	3-benzoxy-benzyl	644 (M+H) (ESI)
21	C⋯⋯C	OH	3-benzoxy-benzyl	600 (M+H) (ESI)
22	C═C	OH	3-isopropoxy-benzyl	596 (M+HCOO)(ESI)
23	C⋯⋯C	OH	3-isopropoxy-benzyl	552 (M+H) (ESI)
24	C⋯⋯C	OH	(3,4-dimethoxy)-phenethyl	568 (M+H) (ESI)
25	C—C	OH	p-CF_3-benzyl	562 (M+H) (ESI)
26	C—C	OH	p-tert.-butoxy-benzyl	594 (M+H) (ESI)
27	C═C	OH	m-methoxy-benzyl	523 (M) (EI)
28	C⋯⋯C	OH	m-methoxy-benzyl	523 (M) (EI)
29	C⋯⋯C	OCH_2CH_2OH	benzyl	538 (M+H) (ESI
30	C—C	OCH_3	benzyl	
31	C⋯⋯C	OCH_3	benzyl	508 (M+H) (ESI)
32	C⋯⋯C	O-CH_2-COOH	benzyl	552 (M+H) (ESI

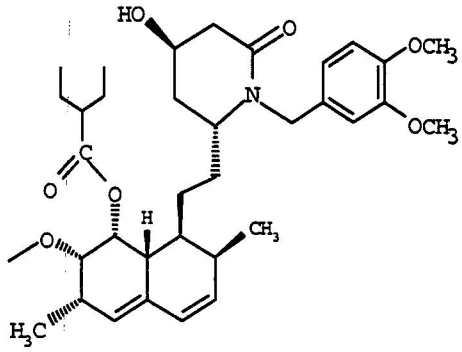
By following the procedure of Example 14, but using the appropriate starting materials, the compounds as follows may be prepared:

Example 33

Example 34



MS (ESI) 598 (M+H)



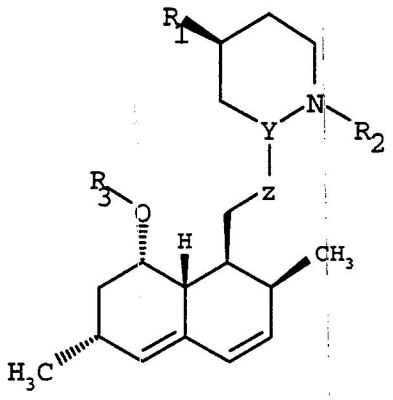
MS (ESI) 598 (M+H)

Example 35: 2-Ethyl-butyric acid 8-{2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

a) To a stirred solution of 600 mg (1.1 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-{2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-hydroxy-6-oxo-piperidin-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 15 ml of THF at room temperature are added 2 ml of a 65% RedAl® solution in toluene. After 3 hours, the reaction is quenched by the addition of 1 ml of methanol. The organic phase is extracted twice with 15 ml of 2N HCl. The aqueous phases are combined, brought to pH 12 with 1N NaOH and extracted three times with ethyl acetate. The organic phases are combined, dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (t-butyl methyl ether/methanol 9/1) to afford pure 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2-[2-(8-hydroxy-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol as a white foam. MS (ESI) 456 (M+H)

b) The above compound is treated with diethylacetic anhydride in the presence of catalytic amounts of 4-dimethylaminopyridine in dichloromethane at rt for 16 h to give a diacylated compound represented in example 37. The undesired acyl group on the lactone moiety is cleaved by transesterification with methanol at 55°C for 5 h to give the title compound. MS (ESI): 554 (M+H). See formula below in Table 3.

By following the procedure of Example 35, but using the appropriate starting materials, the compounds of formula X_3



X_3

wherein R_1-R_3 and Y-Z are as defined in Table 3 below, may be prepared

Table 3

Ex	R_1	R_2	R_3	Y-Z	MS (ESI)
35	OH	3,4-dimethoxy-benzyl	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}$	C═C	see above
36	OH	3,4-dimethoxy-benzyl	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}$	C····C	554 (M+H)
37	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}O\text{-}$	3,4-dimethoxy-benzyl	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}$	C═C	674 (M+Na)
38	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}O\text{-}$	3,4-dimethoxy-benzyl	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}$	C····C	652 (M+H)
39	$(CH_3\text{-}CH_2)_2CH\text{-}CO\text{-}O\text{-}$	3,4-dimethoxy-benzyl	H	C····C	554 (M+H)

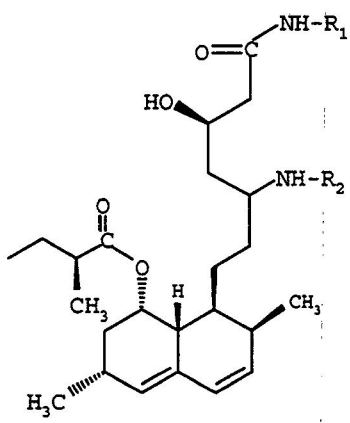
Example 40: 2-Methyl-butyric acid 8-[3-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-5-hydroxy-6-methylcarbamoyl-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

a) To a solution of 900 mg (1.65 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-[5-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-methylcarbamoyl-3-oxo-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 5 ml of THF are added 700 mg (11.7 mmol) of acetic acid and 1.0 g (3.2 mmol) of tetrabutylammonium fluoride trihydrate. The reaction mixture is stirred for 3 hours at room temperature. It is then diluted with 30 ml of ethyl acetate and washed successively with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and water. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is crystallized from diethyl ether to afford the desired product 2-methyl-butyric acid 8-(5-

hydroxy-6-methylcarbamoyl-3-oxo-hexyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester as white crystals.
MS (FAB) 440 (M+Li)

b) To a solution of 300 mg (0.69 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-(5-hydroxy-6-methylcarbamoyl-3-oxo-hexyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 2 ml of dichloroethane are added 200 mg (1.2 mmol) of veratrylamine, 244 mg (1.15 mmol) of sodium triacetoxyborohydride and 60 mg (1.0 mmol) of acetic acid. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature. It is then diluted with 20 ml of ethyl acetate and washed successively with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (tert.-butyl methyl ether/methanol/NH_4OH_{aq} 90/9/1) to afford the title compound as a white foam.
MS (ESI) 585 (M+H)

By following the procedure of Example 40, but using the appropriate starting materials, the compounds of formula X_4



X_4

wherein R_1 and R_2 are as defined in Table 4 below, may be prepared.

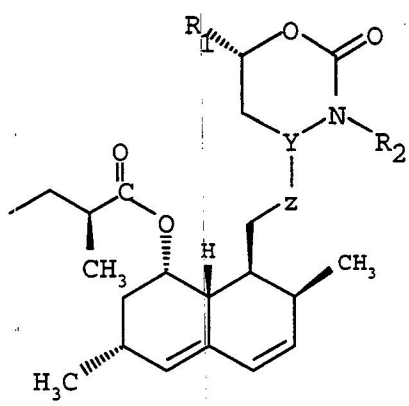
Table 4

Ex	R_1	R_2	MS (ESI)
40	CH_3	-(3,4-dimethoxy)-benzyl	see above
41	CH_3	benzyl	525 (M+H)
42	CH_3	diphenyl-methyl	601(M+H)
43	CH_3	$CH(CH_3)$-phenyl	539 (M+H)

Example 44: 2-Methyl-butyric acid 8-{2-[3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-6-methylcarbamoylmethyl-2-oxo-[1,3]oxazinan-4-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

To a solution of 190 mg (0.32 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-[3-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-5-hydroxy-6-methylcarbamoyl-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 2 ml of DMF are added 81 mg (0.5 mmol) of carbonyldiimidazole. The reaction mixture is stirred 3 hours at room temperature. It is then diluted with 20 ml of ethyl acetate and washed twice with water. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (t-butyl methyl ether/methanol 94/6) to afford the title compound (diastereomeric mixture) as a white foam. The diastereoisomers are separated by preparative HPLC (RP-18, ACN/H_2O 60/40).
Diastereomer A MS (ESI) 611 (M+H) (see Table 5 below)
Diastereomer B MS (ESI) 611 (M+H) (corresponds to Ex. 45 below)

By following the procedure of Example 44, but using the appropriate starting materials, the compounds of formula X_5



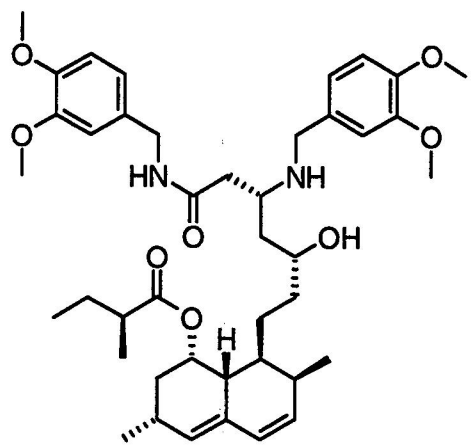
X_5

wherein R_1, R_2 and Y-Z are as defined in Table 5 below, may be prepared

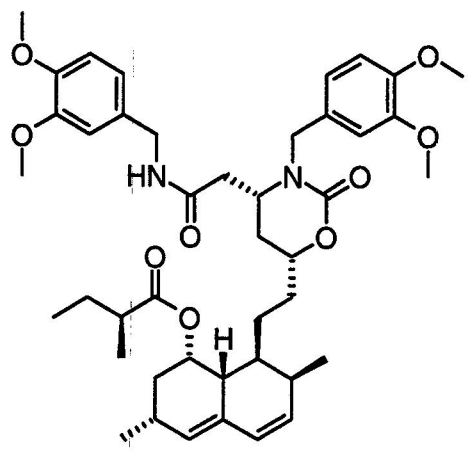
Table 5

Ex	R_1	R_2	Y-Z	MS (ESI)
44	CH_2-CO-NH-CH_3	3,4-dimethoxy-benzyl	C═C	see above
45	CH_2-CO-NH-CH_3	3,4-dimethoxy-benzyl	C····C	611 (M+H)
46	CH_2-CO-O-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$	3,4-dimethoxy-benzyl	C····C	668 (M+H)

Example 47:



Example 48:



Example 49: 2-Methyl-butyric acid 8-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-6-(3,4-dimethoxy-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

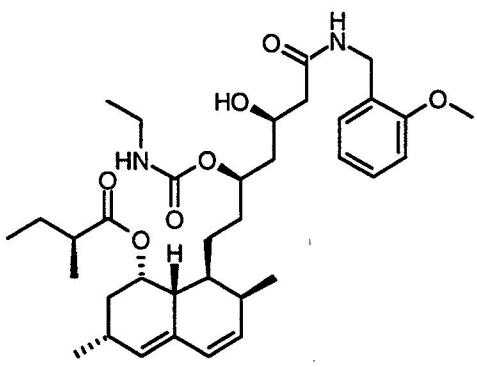
To a solution of 1.0 g (2.6 mmol) of 2-methyl-butyric acid 3,7-dimethyl-8-[2-(6-oxo-3,6-dihydro-2.H.-pyran-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 2 ml of THF are added 750 mg (4.5 mmol) of veratrylamine. The mixture is heated at reflux for 3 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with 10 ml of ethyl acetate and washed successively with water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography

(tert.-butyl methyl ether/methanol/NH_4OH 90/9/1) to afford the title compound as a mixture of diastereomers (white foam).
MS (ESI) 721 (M+H)

Example 48: 2-Methyl-butyric acid 8-(2-{3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-[(3,4-dimethoxy-benzylcarbamoyl)-methyl]-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-yl}-ethyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester

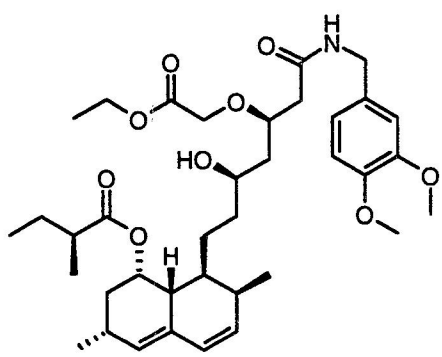
To a solution of 200 mg (0.28 mmol) of 2-methyl-butyric acid 8-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-6-(3,4-dimethoxy-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 2 ml of DMF are added 100 mg (0.62 mmol) of carbonyldiimidazole. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature. The mixture is diluted with 20 ml of ethyl acetate and washed successively with water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography (t-butyl methyl ether/methanol 97/3) to afford the title compound as a white foam (mixture of diastereoisomers).
MS (ESI) 791 (M+HCOO)

Example 49:



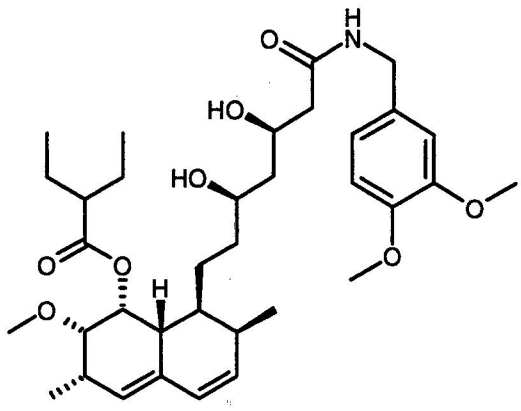
MS(ESI): 613(M+H)

Example 50:



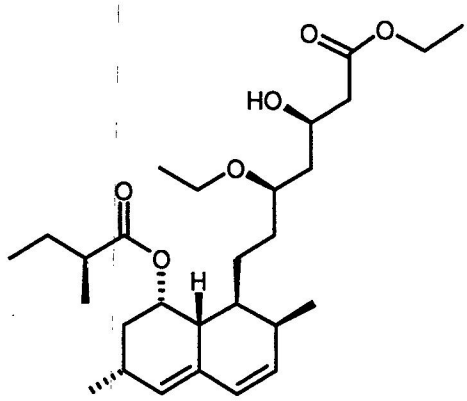
MS (ESI): 658 (M+H)

Example 51:



MS(ESI): 616 (M+H)

Example 52:



MS (EI): 478 (M)

The compounds of formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form exhibit valuable pharmacological properties, e.g. inhibiting activity of LFA-1/ICAM-1 or ICAM-3 interactions, e.g. as indicated in in vitro and in vivo tests and are therefore indicated for therapy.

A. In vitro

Jurkat or Hut 78 cells obtained from ATCC and cultured in RPMI-1640 supplemented with 10% FCS, L-glutamine, non essential amino acids and 0.05mM 2-mercaptoethanol, are centrifuged, washed once in PBS, and resuspended at $0.5x10^6$ cells/ml in binding buffer (1.5% BSA, 5mM glucose, 2mM $MgCl_2$, 2ml $MnCl_2$ in TBS, pH 7) containing 5µg/ml BCECF-AM (Molecular Probes). The cells are incubated at 37°C for 30-45 min. in the dark. Then the cells are centrifuged and resuspended in binding buffer by pipetting and immediately used for experiment.

Flat well microtiter plates (NUNC Maxisorp) are coated with 1µg/ml goat anti-mouse Cκ (Bioreba, South.Biot.) in carbonate buffer (15mM Na_2CO_3, 35mM $NaHCO_3$, pH8.5) 2 hours at 37°C. The plates are emptied and blocked with 1.5% BSA and 0.5% Tween-20 in carbonate buffer for 90 min. at 37°C. The plates are emptied and washed once in TBS containing, 1.5% BSA. Baculovirus derived ICAM-1 mouse Cκ fusion protein (100ng/ml in TBS/1.5% BSA) is added to the wells. The plates are incubated for 90 min. at 37°C. After three washes with TBS/1.5%BSA, the compound to be tested is diluted in

binding buffer (as above but free from BSA and glucose) and added to the wells. Then 100 000 Jurkat or Hut 78 cells/well are added and allowed to adhere for 30 min. at 37°C. Adherent cells are separated from non-adherent cells by 2-4 washes using binding buffer. Adherent cells are quantified with a fluorescence ELISA reader CytofluorII with the filters set at 485nm and 530nm emission.

In this assay, compounds of formula I inhibit adhesion of the Jurkat or Hut 78 cells to ICAM-1 with an $IC_{50} \leq 30$ µM, preferably 0.05 to 30 µM. Compounds of Examples 14, 45, 46 and 50 have an IC_{50} of 0.2, 0.3, 0.5 and 0.3, respectively, in this assay.

B. In vivo

i) Murine Thioglycollate Induced Peritonitis

Thioglycollate is injected i.p. to mice and immediately thereafter the compound to be tested is given s.c.. The mice are killed after 4 hours, the peritoneal cavity lavaged and the total number of neutrophils in the lavage fluid is determined.

In this assay, the compounds of formula I inhibit thioglycollate induced neutrophil migration when administered s.c. at a dose of from 0.001-50 mg/kg.

ii) Ischemia/Reperfusion Injury

Mice weighing 20 - 25 g are anaesthetized with isoflurane and the right renal vessels are clamped using microvascular clamps for 60 min. After 60 min of ischemia, the microvascular clamps are removed. The left renal vessels (renal artery, vein and ureter) are ligated using a 4-0 surgical suture. The left (nonischemic) kidney is removed, and the abdominal cavity closed with 3-0 surgical suture. Sham groups undergo the same procedures as the ischemia group, but without clamping of the reight renal vessels.
Animals are sacrified by CO_2 inhalation at 24 h, 1 week and 2 weeks following reperfusion. Blood samples are collected by cardiac puncture into a 3.0 ml Vacutainer® tube (Becton-Dickensen) containing 0.04 ml of a 7.5% solutio of K_3 EDTA immediately after sacrifice. Plasma is separated and stored at -20°C until further analysis. Plasma creatinine and blood urea nitrogen (BUN) are analysed using Sigma procedures. Following sacrifice, the kidney is flushed with physiological saline, immediately snap-

frozen in liquid nitrogen and stored at -70°C until analysis. Myeloperoxidase activity (MPO) in the kydney is measured according to the method of Bradley et al (J. Invest. Dermatol., 78, 206-209, 1982).

In this model, the compounds of formula I reduce plasma creatinine and blood urea nitrogen when administered at a dose of 0.001 to 50 mg/kg, particularly for 4 days prior to ischemia.

iii) Vascularized heterotopic heart transplantation

Mice donor hearts are implanted onto the recipients abdominal vessels: brachiocephalic trunk to aorta and right pulmonary artery to inferior vena cava with end-to-side anastomoses using 11/0 Ethilon (Ethicon, Norderstedt, Germany) continuous sutures. Animals are closed in two layers with 6/0 Vicryl (Ethicon) and kept warm until fully recovered. Total ischaemia times are in the range of 40-50 min of which 25-35 min are at 4°C. During anastomosis (10-15 min) the graft is kept cold.

After transplantation, graft function is monitored by daily assessment of graft beat (palpation). Rejection is considered to be complete when heart beat stops. In all experiments rejection is confirmed by histological examination of the grafts. Significant improvements of graft function are obtained in animals treated with a compound of formula I administered at daily dose ≤ 50 mg/kg.

The compounds of formula I are, therefore, useful in the treatment and/or prevention of diseases or disorders mediated by LFA-1/ICAM-1 or ICAM-3 interactions e.g. ischemia/reperfusion injury e.g. myocardial infarction, stroke, gut ischemia, renal failure or hemorrhage shock, acute or chronic rejection of organ or tissue allo- or xenografts, acute or chronic inflammatory or autoimmune diseases, e.g. rheumatoid arthritis, asthma, allergy conditions, dermatological diseases, e.g. psoriasis, contact dermatitis, adult respiratory distress syndrome, inflammatory bowel disease and ophthalmic inflammatory diseases, infection diseases such as septic shock, traumatic shock.

For the above uses the required dosage will of course vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired. In general,

however, satisfactory results are achieved at dosage rates of from about 0.5 to 80 mg/kg animal body weight. Suitable daily dosage rates for larger mammals, for example humans, are of the order of from about 20 mg to 1.5 g/day, e.g. 100 mg to 1,5 g/day conveniently administered once, in divided dosages 2 ot 4 x / day, or in sustained release form. Unit dosage forms suitably comprise from about 5 mg to 0.750 g of a compound of formula I, together with a pharmaceutical acceptable diluent or carrier therefor.

The compounds of formula I may be administered in free form or in pharmaceutically acceptable salt form e.g. acid addition salts or alkali salts such as sodium or potassium, or substituted or unsubstituted ammonium salts. Such salts may be prepared in conventional manner and exhibit the same order of activity as the free compounds.

In accordance with the foregoing the present invention further provides:

1. A method for preventing or treating disorders or diseases mediated by LFA-1/ICAM-1 interactions, e.g. such as indicated above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

2. A compound of formula I, in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form for use as a pharmaceutical, e.g. in a method as indicated under 1) above.

3. A pharmaceutical composition for use in a method as in 1) above comprising a compound of formula I in free form or pharmaceutically acceptable salt form in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.

4. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the preparation of a pharmaceutical composition for use in the method as in 1) above.

The pharmaceutical compositions may be manufactured in conventional manner.

The compounds of formula I may be administered by any conventional route, for example enterally, preferably orally, e.g. in the form of tablets or capsules or parenterally e.g. in form of injectable solutions or suspensions, or in a nasal or a suppository form.

The compounds of formula I may be administered as the sole active ingredient or together with other drugs in immunomodulating regimens or other anti-inflammatory agents for the treatment or prevention of allo- or xenograft acute or chronic rejection or inflammatory or autoimmune disorders. For example, they may be used in combination with cyclosporins, rapamycins or ascomycins, or their immunosuppressive analogs, e.g. cyclosporin A, cyclosporin G, FK-506, rapamycin, 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin etc.; corticosteroids; cyclophosphamide; azathioprene; methotrexate; brequinar; FTY 720; leflunomide; mizoribine; mycophenolic acid; mycophenolate mofetil; 15-deoxyspergualine; immunosuppressive monoclonal antibodies, e.g., monoclonal antibodies to leukocyte receptors, e.g., MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, or CD58 or their ligands; or other immunomodulatory compounds, e.g. CTLA4Ig, or other adhesion molecule inhibitors, e.g. mAbs or low molecular weight inhibitors including Selectin antagonists and VLA-4 antagonists.

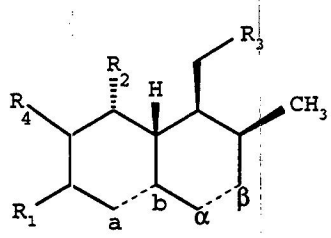
Where the compounds of formula I are administered in conjunction with other immunosuppressive / immunomodulatory or anti-inflammatory therapy, e.g. for preventing or treating chronic rejection as hereinabove specified, dosages of the co-administered immunosuppressant, immunomodulatory or anti-inflammatory compound will of course vary depending on the type of co-drug employed, e.g. whether it is a steroid or a cyclosporin, on the specific drug employed, on the condition being treated and so forth. In accordance with the foregoing the present invention provides in a yet further aspect:

5. A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a compound of formula I in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and a second drug substance, said second drug substance being an immunosuppressant, immunomodulatory or anti-inflammatory drug, e.g. as indicated above.

6. A kit or package for use in any method as defined under 1) above, comprising a compound of formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, with at least one pharmaceutical composition comprising an immunosuppressant, immunomodulatory or anti-inflammatory drug. The kit or package may comprise instructions for its administration.

CLAIM

1. A compound of formula I

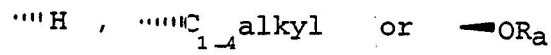


I

wherein

each of a---b and α---β independently, is either a single bond or a double bond;

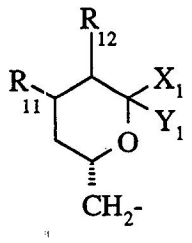
R_1 is



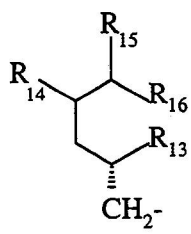
wherein R_a is H, C_{1-6}alkyl optionally substituted by OH or C_{1-4}alkoxy, C_{2-6}alkenyl or aryl-C_{1-4}alkyl;

R_2 is OH; -O-CO-R_5 wherein R_5 is C_{1-8}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl; or -O-R_6 wherein R_6 is the residue of an amino-acid attached to O through its carbonyl residue or -CHR_7-COR_8 wherein R_7 is H, C_{1-4}alkyl, heteroC_{1-4}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl and R_8 is OH, C_{1-4}alkoxy or NR_9R_{10} wherein each of R_9 and R_{10} independently is H, C_{1-4}alkyl or R_9 and R_{10} form together with the nitrogen to which they are bound a heterocyclic residue;

R_3 is a substituted lactam, cyclic carbamate, linear amino alcohol or piperidyl residue, or a residue of formula (i) or (ii)



(i)



(ii)

wherein

X_1 and Y_1 are (H,H), (H,OH) or =O;

R_{11} is OH, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-carbonyl-C_{1-4}alkoxy, hydroxy-C_{1-5}alkoxy,

C_{1-4}alkoxy-C_{1-5}alkoxy or $NR_{9a}R_{10a}$-C_{1-5}alkoxy wherein each of R_{9a} and R_{10a} independently has one of the significances given for R_9 and R_{10};

R_{12} is H or C_{1-4}alkyl;

R_{13} is OH, C_{1-6}alkoxy, $OCOC_{1-6}$alkyl or $OCONHC_{1-6}$alkyl;

R_{14} has one of the significances given for R_{11};

R_{15} has one of the significances given for R_{12};

R_{16} is $CONR_{17}R_{18}$ wherein one of R_{17} and R_{18} is H and the other is C_{1-6}alkyl, hydroxy-C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl; or C_{1-6}alkoxy-carbonyl; and

R_4 is H or OR_{19} wherein R_{19} is C_{1-6}alkyl, hydroxy-C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl or C_{1-4}alkoxycarbonyl-C_{1-4}alkyl,

with the provisos that

a) when R_3 is a radical of formula i) and R_2 is -O-CO-R_5, then R_4 is other than H; and

b) when R_4 is H and R_3 is a radical of formula ii), then either R_{13} is other than OH or R_{14} is other than OH;

in free form or in salt form,

a process for its production, its use as a pharmaceutical, a pharmaceutical composition comprising such a compound and a method of treatment using such a compound, substantially as hereinbefore defined or described.

(Emblema) (Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
Gales del Sur
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras

"sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 22 de diciembre de 1999.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

1/77

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

16 DE FEBRERO DE 1999

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

---

1. **Su referencia:** 4-30804/P1

---

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

9903546.1

16 DE FEBRERO DE 1999

17-FEB-99 E425996-3 D00524----------

P01/7700 0.00 - 9903546.1

---

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante *(subraye todos los apellidos)*:

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes *(si lo conoce)*:

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

---

4. Título de la invención:

Compuestos Orgánicos

---

5. Nombre de su agente *(si tiene alguno)*:

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia

(incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes *(si lo conoce):*

1800001

---

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y *(si lo conoce)* cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad *(si lo sabe)*: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de

otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? *(Conteste "Sí" en el caso de que:*

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó

b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó

c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

---

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	25
Reivindicaciones	2
Resumen	--
Dibujo(s)	--

---

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad:	--
Traducción de documentos de prioridad:	-

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente *(Forma de Patentes 7/77)*: --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda *(Forma de Patentes 9/77)*: --

Solicitud de examen sustantivo *(Forma de Patentes 10/77)*: --

Cualesquiera otros documentos *(por favor especifique)*: --

---

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 16 de febrero de 1999

---

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

Sra. E. Cheetham

0181 560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

a) *Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.*

b) *Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.*

c) *Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por*

favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.

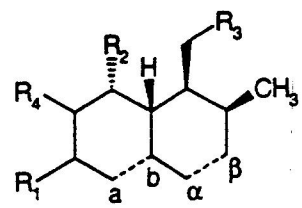
d) *Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.*

e) *Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.*

Compuestos Orgánicos

La presente invención se refiere a derivados de mevinolina, a un proceso para su producción, a su uso como un producto farmacéutico, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

De una manera más particular, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

cada uno de a---b y α---β independientemente, es un enlace sencillo o un doble enlace;

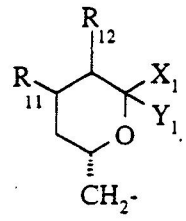
R_1 es ····H , ····C_{1-4} alquilo ó —OR_a

en donde R_a es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

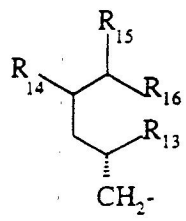
R_2 es OH; -O-CO-R_5, en donde R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; u -O-R_6, en donde R_6 es el residuo de un aminoácido unido a O a través de su residuo de carbonilo, o -CHR_7-COR_8, en donde R_7 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_8 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos o NR_9R_{10}, en donde cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

R_3 es una lactama sustituida, carbamato cíclico, amino-alcohol lineal, o un residuo de piperidilo, o un residuo de la fórmula (i) ó (ii):



(i)



(ii)

en donde:

X_1 e Y_1 son (H,H), (H,OH), u =O;

R_{11} es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de

1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, ó $NR_{9a}R_{10a}$-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, en donde cada uno de R_{9a} y R_{10a} tiene independientemente uno de los significados dados para R_9 y R_{10};

R_{12} es H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{13} es OH; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; OCO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; u OCONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_{14} tiene uno de los significados dados para R_{11};

R_{15} tiene uno de los significados dados para R_{12};

R_{16} es $CONR_{17}R_{18}$, en donde uno de R_{17} y R_{18} es H, y el otro es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo; y

R_4 es H u OR_{19}, en donde R_{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

con las condiciones de que:

a) cuando R_3 sea un radical de la fórmula i), y R_2 sea $-O-CO-R_5$, entonces R_4 sea diferente de H; y

b) cuando R_4 sea H, y R_3 sea un radical de la fórmula ii), entonces R_{13} sea diferente de OH; ó bien R_{14} sea diferente de

OH;

en forma libre o en forma de sal.

Los grupos alquilo como R_5, R_{7-16}, R_{19}, R_{30}, R_{31}, R_{40}, R_{41}, R_{50}, y R_{51}, o como fracciones de alquilo, pueden ser de cadena ramificada o recta. Los grupos o las fracciones de cicloalquilo son de preferencia ciclopentilo o ciclohexilo. Heteroalquilo incluye, por ejemplo, alquilo halogenado, tal como CF_3.

Arilo o la fracción de arilo es de preferencia fenilo, y puede estar sustituido, por ejemplo, por halógeno, OH, amino opcionalmente sustituido, COOH, CF_3, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciano, de preferencia por 1, 2, ó 3 grupos alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono es de preferencia fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo bencilo o fenetilo.

De preferencia, cada uno de a---b y Ó---ß es un doble enlace.

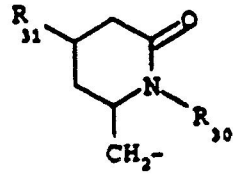
Heteroarilo de preferencia se deriva a partir de un heterociclo de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo de benceno, por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, piridilo, indolilo, etc. En heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, la fracción de alquilo de preferencia es alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono. Cuando R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están unidos, un residuo heterocíclico, éste puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros que comprenda opcionalmente un heteroá-

101 102

tomo adicional, por ejemplo pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, o morfolino.

Cuando R_6 es el residuo de un aminoácido, puede ser el residuo de un α-aminoácido natural o no natural, o de un residuo de un ß-aminoácido, por ejemplo Ala, Leu, Ile, Val, Pro, en donde el grupo amino terminal puede estar sustituido o insustituido, por ejemplo por un grupo protector de amino.

Cuando R_3 es un residuo de lactama sustituida, es de preferencia un anillo de 6 miembros, en donde el nitrógeno de la lactama puede estar sustituido, y/o puede comprender un sustituyente adicional sobre el anillo, por ejemplo sobre el átomo de carbono opuesto al nitrógeno. De preferencia, el residuo de lactama está disustituido. Un ejemplo adecuado de una lactama sustituida como R_3 incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (iii):



(iii)

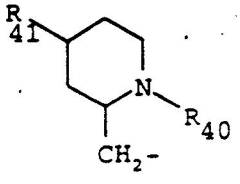
en donde:

R_{30} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; arilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; o heteroarilalquilo de 1 a 4

átomos de carbono; o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{31} es OH; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; carboxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando R_3 es un residuo de piperidilo sustituido, el nitrógeno del piperidilo puede estar sustituido, y/o puede haber un sustituyente adicional presente sobre el anillo, por ejemplo sobre el átomo de carbono opuesto al nitrógeno. De preferencia el residuo de piperidilo está disustituido. Un ejemplo adecuado de un residuo de piperidilo sustituido incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (iv):



(iv)

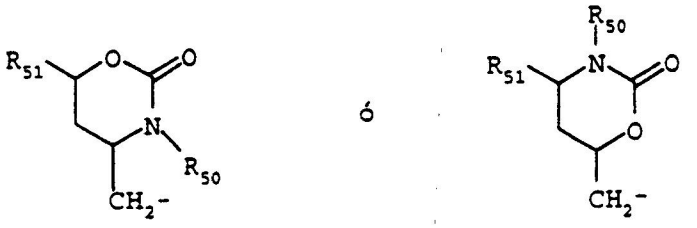
en donde:

R_{40} tiene uno de los significados dados para R_{30}; y

R_{41} tiene uno de los significados dados para R_{31}.

Cuando R_3 es un residuo de carbamato cíclico sustituido, el nitrógeno del carbamato puede estar sustituido, y/o puede

haber un sustituyente adicional presente sobre el anillo, por ejemplo, sobre el átomo de carbono opuesto o adyacente al nitrógeno. De preferencia, el residuo de carbamato cíclico está disustituido. Un ejemplo adecuado de un residuo de carbamato cíclico sustituido incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (va) ó (vb):



(va) ó (vb)

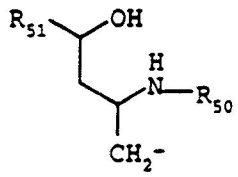
en donde:

R_{50} tiene uno de los significados dados para R_{30}, y

R_{51} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

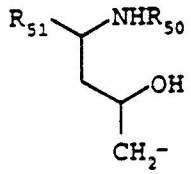
Cuando R_3 es un residuo de amino-alcohol sustituido, puede corresponder a un residuo que mediante ciclación conduzca a un carbamato cíclico sustituido, por ejemplo como se indica anteriormente, en particular un radical de la fórmula (va) ó (vb). De preferencia el grupo amino del amino-alcohol está

monosustituido, por ejemplo por un sustituyente como se indica anteriormente para R_{30}. Un ejemplo adecuado de un amino-alcohol sustituido incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (via) ó (vib):



(via)

ó

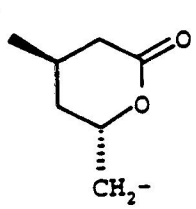


(vib)

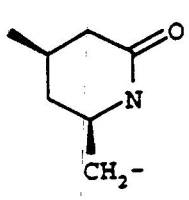
en donde R_{50} y R_{51} son como se definen anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, o sales cuando está presente un COOH, como sales con bases, por ejemplo sales alcalinas, tales como sodio o potasio, o sales de amonio sustituido o insustituido.

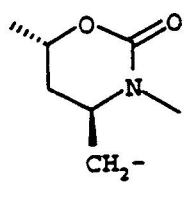
Se apreciará que en los residuos de las fórmulas (i), (ii), (iii), (iv), (va), (vb), (via), y (vib) pueden comprender cuando menos un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo:



(i')



(iii')



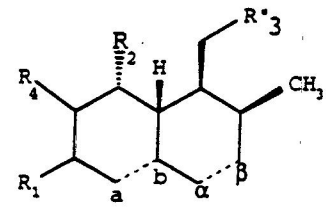
(va')

106 107

c) remover un grupo protector de hidroxilo en un compuesto de la fórmula I en una forma protegida; o

d) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un residuo de carbamato cíclico sustituido, someter a ciclación en la presencia de carbonildi-imidazol a un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un amino-alcohol sustituido; o

e) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un amino-alcohol sustituido, someter a aminación reductiva a la función de carbonilo en un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde R_1, R_2, R_4, a---b, y Ó---ß, y R_1 son como se definen anteriormente, y $R"_3$ es un oxo-alcohol sustituido;

y cuando se requiera, remover el grupo protector, y convertir el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de sal.

Cuando estén presentes grupos OH en los productos de partida que no participen en la reacción, se pueden proteger, de acuerdo con los métodos conocidos. Los grupos protectores de OH

son conocidos en la técnica, por ejemplo butilo terciario-dimetilsilanilo.

El paso del proceso a) se pueden efectuar de acuerdo con los métodos de esterificación conocidos. Un derivado funcional de un compuesto de la fórmula III incluye, por ejemplo, un haluro, éster, o anhídrido de ácido. Los pasos del proceso a) y b), cuando se utilizan para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un radical de la fórmula (i) ó (ii), se pueden realizar por analogía con los procesos dados a conocer en la Publicación Número PCT/EP98/05415, incorporándose el contenido de la misma a la presente como referencia, por ejemplo, el grupo -O-CO-R_5 de mevinolina se puede reducir a OH, y luego se puede esterificar hasta otro grupo -O-CO-R_5.

Los pasos del proceso (b), (c), (d), y (e), se pueden efectuar de una manera análoga a los métodos conocidos en la materia, o como se dan a conocer en los siguientes Ejemplos. El grupo lactona de mevinolina o compactina se puede convertir, por ejemplo, en una lactona insaturada conjugada, la cual, por ejemplo, se puede convertir adicionalmente en un amino-alcohol sustituido, por ejemplo, por 1,4-adición con, por ejemplo, veratrilamina.

El anillo de lactona protegido por OH de mevinolina o compactina también se puede someter a abertura de anillo, por ejemplo, mediante su reacción con anamina, luego a oxidación del grupo hidroxilo resultante, a ciclación en una lactama sustituida

por OH, la cual se puede reducir hasta un grupo 4-OH-2-piperidilo.

Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se dan a conocer en la Publicación Número PCT/EP98/05415.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención.

Boc = butoxilo terciario-carbonilo

ta = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

DMF = formamida dimetílica

DCC = N,N'-diciclohexilcarbodi-imida

Pro = prolina

TBDMS = butilo terciario-dimetilsililo

Ejemplo 1:

(2-{8-[2-(4-hidroxi-6-oxo-tetrahidropiran-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il}éster de 1-terbutiléster de ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

a) A una solución de 430 miligramos de Boc-Pro-OH en 5 mililitros de CH_2Cl_2, se agregan 206 miligramos de DCC. Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la suspensión se filtra, y se agrega la solución (el filtrado) a una solución

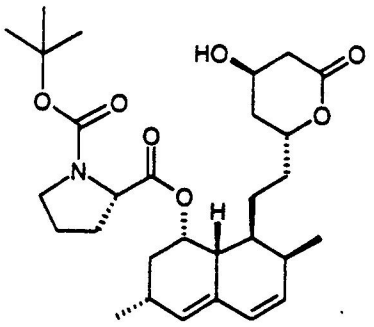
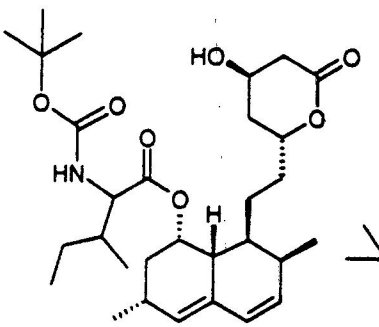
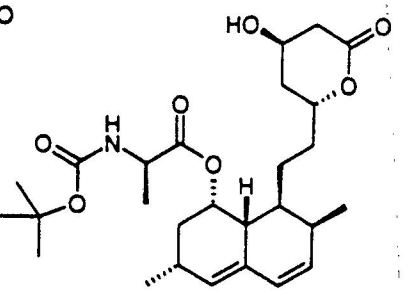
de 170 miligramos de 4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-[2-(8-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-ona, y 480 miligramos de 4-dimetilamino-piridina en 5 mililitros de CH_2Cl_2. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora, y luego se evapora el solvente. El residuo se disuelve en dietiléter, y se extrae sucesivamente con HCl 1N frío, H_2O, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y luego se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/dietiléter), proporcionando el intermediario protegido por O-TBDMS de 2-(8-{2-[4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)éster de 1-terbutiléster de ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico deseado.

b) 190 miligramos del intermediario anterior se disuelven en 10 mililitros de tetrahidrofurano conteniendo 0.12 mililitros de ácido acético y 465 miligramos de trihidrato de fluoruro de tetrabutil-amonio. Después de 72 horas a temperatura ambiente, se evapora el solvente, se disuelve el residuo en acetato de etilo, y se lava con bicarbonato de sodio, H_2O, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Después de la cristalización a partir de dietiléter, se obtiene el compuesto del título.

MS (ESI) M+H = 518, MH-Boc = 418.

110

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos 2 y 3:

Ejemplo 1	**Ejemplo 2**	**Ejemplo 3**
		
ver anteriormente	MS(ESI):534(M+H)	MS(ESI):492(M+H)

Ejemplo 4: 8-[2-(4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-etil-butírico

a) A una solución de 990 miligramos (2.2 milimoles) de 4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-[2-(7-hidroxi-2,6-dimetil-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-ona en 50 mililitros de diclorometano, se le agregan 590 miligramos (2.8 milimoles) de 1,8-bis-dimetilamino-naftaleno y 407 miligramos (2.8 milimoles) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 50 mililitros de metiléter de butilo terciario, y se

lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido acético al 10 por ciento, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 95/5 a 4/1), para proporcionar el producto deseado, 4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-[2-(7-metoxi-2,6-dimetil-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-ona, como una espuma blanca.

MS (ESI) 463 (M+H)

b) A una solución de 330 miligramos (0.72 milimoles) de 4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-[2-(7-metoxi-2,6-dimetil-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-ona, y 0.7 mililitros de agua en 7 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 82 miligramos (2.2 milimoles) de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se diluye con 10 mililitros de metiléter de butilo terciario, y se lava sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se evapora para proporcionar el producto deseado, 4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-[2-(8-hidroxi-7-metoxi-2,6-dimetil-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-ona.

MS (EI) 432 ($M-CH_3OH$)

c) A una solución de 330 miligramos (0.72 milimoles) de 4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-[2-(8-hidroxi-7-metoxi-2,6-dimetil-8-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-ona en 5 mililitros de cloroformo, se le agregan 523 miligramos (4.3 milimoles) de 4-dimetilaminopiridina, y 445 miligramos (2.1 milimoles) de anhídrido de ácido 2-etilbutírico. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 60%. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 15 mililitros de metiléter de butilo terciario, y se lava sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 95/5 a 4/1), para proporcionar el producto deseado, 8-{2-[4-terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-oxo-hexahidro-piran-2-il)-etil}-2-metoxi-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-etil-butírico.

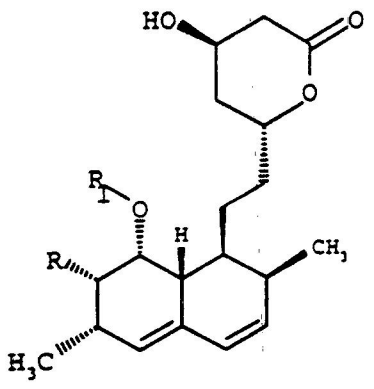
MS (EI) 530 ($M-CH_3OH$); 505 ($M-C_4H_9$)

d) A una solución de 255 miligramos (0.45 milimoles) de 8-{2-[4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il]-etil}-2-metoxi-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-etil-butírico en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 175 miligramos (2.9 milimoles) de ácido acético, y 680 miligramos (2.3 milimoles) de trihidrato de

fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluye con 15 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 6/4 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca.

MS (CI) 449 (M+H), 431 ($M-H_2O$)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_1:



X_1

en donde R es como se define en la siguiente Tabla 1, con la excepción del ejemplo 10, el cual se describe más adelante.

Tabla 1

Ej.	R	R_1	MS
4	O-CH_3	-CO-CH-$(CH_2-CH_3)_2$	ver anteriormente
5	O-CH_2-CO-O-C_2H_5	-CO-CH-$(CH_2-CH_3)_2$	521 (M+H) (EI)
6	O-CH_2CH_2-OH	-CO-CH-$(CH_2-CH_3)_2$	523 (M+HCOO) (ESI)
7	O-CH_2-fenilo	-CO-CH-$(CH_2-CH_3)_2$	524 (M+H) (EI)
8	O-CH_2-CH_2-O-CH_3	-CO-CH-$(CH_2-CH_3)_2$	493 (M+H) (EI)
9	O-terbutilo	-CO-CH-$(CH_2-CH_3)_2$	490 (M) (EI)
10	H	-CH_2-COOH	ver más adelante

Ejemplo 10: **Acido {8-[2-(4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iloxi}-acético.**

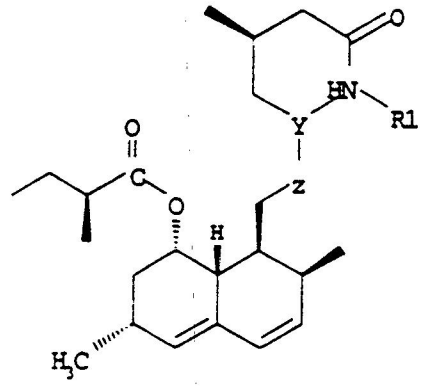
Una solución de 17.1 miligramos (0.042 milimoles) de etiléster de ácido {8-[2-(4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iloxi}-acético en 1 mililitro de metanol, se trata con 2 mililitros de una solución de metanol/agua, 8:2, conteniendo KOH al 10 por ciento durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego la reacción se vierte sobre hielo que contiene algo de HCl 6N, y se

extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y se evapora el solvente para dar 11.8 miligramos de un residuo. El residuo se disuelve en 2 mililitros de tolueno, y se calienta a reflujo en un aparato Dean Stark durante 1 hora. La evaporación del solvente da el compuesto del título.
MS (EI) 378 (M+)

Ejemplo 11: 8-[2-(1-bencil-4-metil-6-oxo-piperidin-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

La mevinolina se trata con anhídrido acético para dar la lactona Ó,ß-insaturada. Esta se trata con complejo de bromuro cuproso-sulfuro de dimetilo y litio metílico para afectar la adición del conjugado. El compuesto de lactona metilado se trata con metanol y diazabicicloundecano, para dar el hidroxiéster metilado de anillo abierto. Entonces se oxida el grupo hidroxilo con complejo de trióxido de azufre-piridina hasta obtener la cetona correspondiente. La cetona se amina reductivamente (como se describe para el ejemplo 15), para dar el compuesto del título.
MS (EI): 491 (M)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los diaestereómeros de la fórmula:



Ejemplo	Y-Z	R_1	MS (EI)
11	C C	$-CH_2$-fenilo	ver anteriormente
12	C C	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	457 (M)
13	C C	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	457 (M)

Ejemplo 14: 8-{2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

a) A una solución de 5.5 gramos (10 milimoles) de 8-[5-(terbutil-dimetilsilaniloxi)-6-metilcarbamoil-3-oxo-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 50 mililitros de dicloroetano, se le agregan 2.1 gramos (13 milimoles) de veratrilamina, 3.2 gramos (15 milimoles) de triacetoxiborohidruro de sodio, y 600 miligramos de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, y luego a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción

se diluye con 50 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con 25 mililitros de hidróxido de sodio 1N, 25 mililitros de agua, y 25 mililitros de salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/ciclohexano, 3/2), para proporcionar el producto deseado, 8-{2-[4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico, como una mezcla de diaestereómeros.

MS (EI) 667 (M)

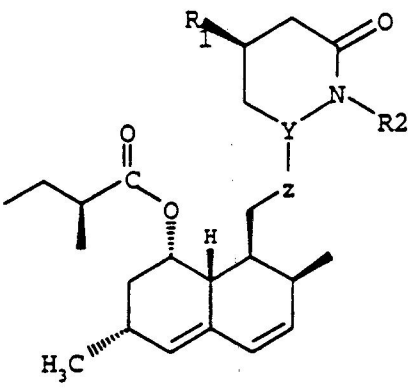
b) A una solución de 550 miligramos (0.83 milimoles) de 8-{2-[4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 20 mililitros de metanol, se le agregan 5 mililitros de HCl 1N. Después de 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con 6 mililitros de NaOH 1N y 20 mililitros de acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con 10 mililitros de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol, 93/7), para proporcionar el compuesto del título deseado como una mezcla de diaestereoisómeros como un polvo blanco. Los diaestereoisómeros se separan

mediante HPLC de preparación (RP-18, ACN/H_2O, 50/50).

Diaestereómero A, polvo blanco, MS (ESI) 554 (M+H) (ver el Ejemplo 14 en la Tabla 2 más adelante).

Diaestereómero B, espuma blanca, MS (ESI) 554 (M+H) (corresponde al Ejemplo 18 más adelante).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_2:



X_2

en donde R e Y-Z son como se definen en la siguiente Tabla 2.

119 +20

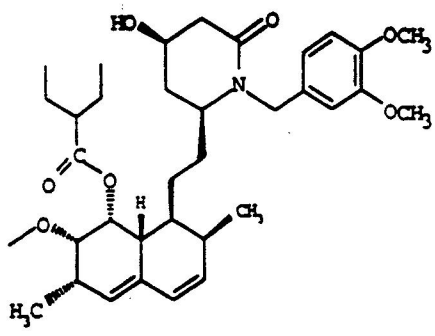
Tabla 2

Ej.	Y-Z	R_1	R_2	MS
14	C C	OH	-(3,4-dimetoxi)-bencilo	ver anteriormente
15	C C	OH	$-CH_2$-4-piridilo	495 (M+H) (ESI)
16	C C	OH	$-CH_2$-3-piridilo	494 (M) (EI)
17	C C	OH	$-CH_2$-3-piridilo	494 (M) (EI)
18	C C	OH	-(3,4-dimetoxi)-bencilo	554 (M+H) (ESI)
19	C C	OH	CH_3	418 (M+H) (ESI)
20	C C	OH	3-benzoxi-bencilo	644 (M+H) (ESI)
21	C C	OH	3-benzoxi-bencilo	600 (M+H) (ESI)
22	C C	OH	3-isopropoxi-bencilo	596 (M+HCOO)- (ESI)
23	C C	OH	3-isopropoxi-bencilo	552 (M+H) (ESI)
24	C C	OH	(3,4-dimetoxi)-fenetilo	568 (M+H) (ESI)

25	C C	OH	p-CF_3-bencilo	562 (M+H) (ESI)
26	C C	OH	p-terbutoxi-bencilo	594 (M+H) (ESI)
27	C C	OH	m-metoxi-bencilo	523 (M) (EI)
28	C C	OH	m-metoxi-bencilo	523 (M) (EI)
29	C C	OCH_2CH_2OH	bencilo	538 (M+H) (ESI)
30	C C	OCH_3	bencilo	
31	C C	OCH_3	bencilo	508 (M+H) (ESI)
32	C C	O-CH_2-COOH	bencilo	552 (M+H) (ESI)

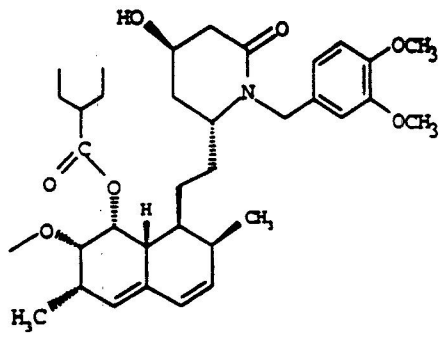
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo 33



MS (ESI) 598 (M+H)

Ejemplo 34



MS (ESI) 598 (M+H)

121 ~~122~~

Ejemplo 35: 8-{2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-etil-butírico.

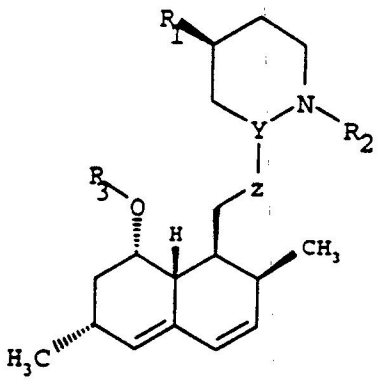
a) A una solución agitada de 600 miligramos (1.1 milimoles) de 8-{2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 15 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se le agregan 2 mililitros de una solución de RedAl® al 65 por ciento en tolueno. Después de 3 horas, la reacción se apaga mediante la adición de 1 mililitro de metanol. La fase orgánica se extrae dos veces con 15 mililitros de HCl 2N. Las fases acuosas se combinan, se llevan hasta un pH de 12 con NaOH 1N, y se extraen tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol, 9/1) para proporcionar el 1-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[2-(8-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il)-etil]-piperidin-4-ol como una espuma blanca.

MS (ESI) 456 (M+H)

b) El compuesto anterior se trata con anhídrido dietilacético en la presencia de cantidades catalíticas de 4-

dimetilaminopiridina en diclorometano a temperatura ambiente durante 16 horas, para dar un compuesto diacilado representado en el ejemplo 37. El grupo acilo indeseado sobre la fracción de lactona se disocia mediante transesterificación con metanol a 55°C durante 5 horas, para dar el compuesto del título.
MS (ESI): 554 (M+H). Ver la fórmula más adelante en la Tabla 3.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_3:



X_3

en donde R_1-R_3 e Y-Z son como se definen en la siguiente Tabla 3:

123 +24

Tabla 3

Ej.	R_1	R_2	R_3	Y-Z	MS (ESI)
35	OH	3,4-dimeto-xi-bencilo	$(CH_3CH_2)_2$ CH-CO-	C C	ver ante-riormente
36	OH	3,4-dimeto-xi-bencilo	$(CH_3CH_2)_2$ CH-CO-	C C	554 (M+H)
37	$(CH_3-CH_2)_2$ CH-CO-O-	3,4-dimeto-xi-bencilo	$(CH_3CH_2)_2$ CH-CO-	C C	674 (M+Na)
38	$(CH_3-CH_2)_2$ CH-CO-O-	3,4-dimeto-xi-bencilo	$(CH_3CH_2)_2$ CH-CO-	C C	652 (M+H)
39	$(CH_3-CH_2)_2$ CH-CO-O-	3,4-dimeto-xi-bencilo	H	C C	554 (M+H)

Ejemplo 40: 8-[3-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-5-hidroxi-6-metilcarbamoil-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

a) A una solución de 900 miligramos (1.65 milimoles) de 8-[5-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-metilcarbamoil-3-oxo-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 700 miligramos (11.7 milimoles) de ácido acético, y 1.0 gramos (3.2 milimoles) de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a tempera-

tura ambiente. Luego se diluye con 30 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se cristaliza a partir de dietiléter para proporcionar el producto deseado, 8-(5-hidroxi-6-metilcarbamoil-3-oxo-hexil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico, como cristales blancos.

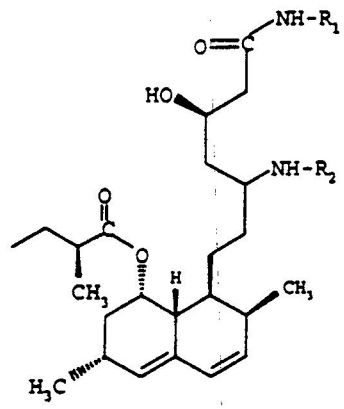
MS (FAB) 440 (M+Li)

b) A una solución de 300 miligramos (0.69 milimoles) de 8-(5-hidroxi-6-metilcarbamoil-3-oxo-hexil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 2 mililitros de dicloroetano, se le agregan 200 miligramos (1.2 milimoles) de veratrilamina, 244 miligramos (1.15 milimoles) de triacetoxiborohidruro de sodio, y 60 miligramos (1.0 milimoles) de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego se diluye con 20 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol/ NH_4OH_{ac}, 90/9/1), para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca.

125 126

MS (ESI) 585 (M+H)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_4:



X_4

en donde R_1 y R_2 son como se definen en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ej.	R_1	R_2	MS (ESI)
40	CH_3	-(3,4-dimetoxi)-bencilo	ver anteriormente
41	CH_3	bencilo	525 (M+H)
42	CH_3	difenil-metilo	601 (M+H)
43	CH_3	$CH(CH_3)$-fenilo	539 (M+H)

126-127

Ejemplo 44: 8-{2-[3-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-metilcarbamoilmetil-2-oxo-[1,3]oxazinan-4-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

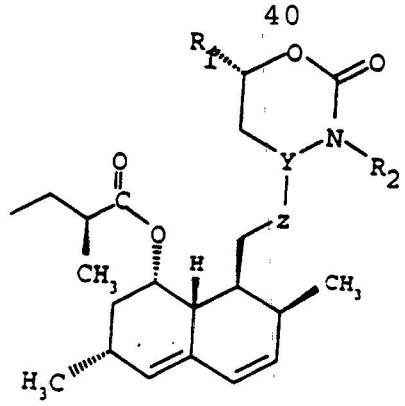
A una solución de 190 miligramos (0.32 milimoles) de 8-[3-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-5-hidroxi-6-metilcarbamoil-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 2 mililitros de formamida dimetílica, se le agregan 81 miligramos (0.5 milimoles) de carbonildi-imidazol. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se diluye con 20 mililitros de acetato de etilo, y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol, 94/6), para proporcionar el compuesto del título (mezcla diaestereomérica), como una espuma blanca. Los diaestereoisómeros se separan mediante HPLC de preparación (RP-18, ACN/H_2O, 60/40).

Diaestereómero A MS (ESI) 611 (M+H) (ver la Tabla 5 más adelante).

Diaestereómero B MS (ESI) 611 (M+H) (corresponde al Ejemplo 45 más adelante).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X_5:

40



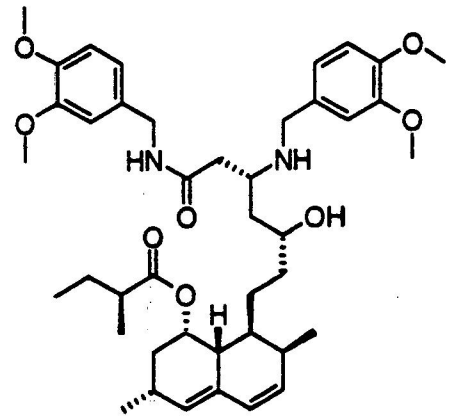
X_5

en donde R_1, R_2, e Y-Z son como se definen en la siguiente Tabla 5:

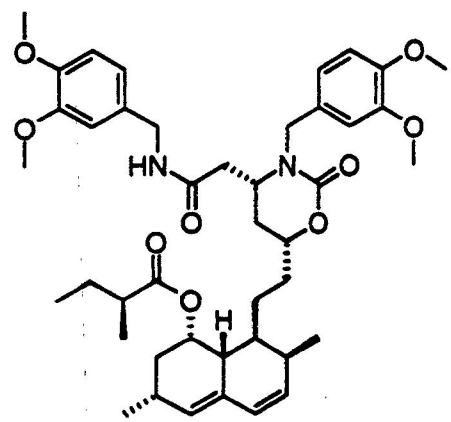
Tabla 5

Ej.	R_1	R_2	Y-Z	MS (ESI)
44	CH_2-CO-NH-CH_3	3,4-dimeto-xi-bencilo	C C	ver ante-riormente
45	CH_2-CO-NH-CH_3	3,4-dimeto-xi-bencilo	C C	611 (M+H)
46	CH_2-CO-O-$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$	3,4-dimeto-xi-bencilo	C C	668 (M+H)

Ejemplo 47:



Ejemplo 48:



Ejemplo 49: 8-[5-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-6-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

A una solución de 1.0 gramos (2.6 milimoles) de 3,7-dimetil-8-[2-(6-oxo-3,6-dihidro-2.H.-piran-2-il)-etil]-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 2 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 750 miligramos (4.5 milimoles) de veratrilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 10 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol/NH_4OH, 90/9/1), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (espuma blanca).

MS (ESI) 721 (M+H).

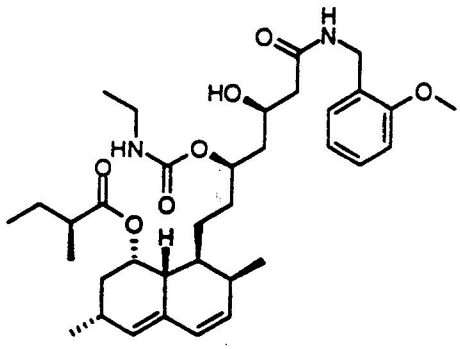
Ejemplo 48: 8-(2-{3-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-[(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-metil]-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il}-etil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

A una solución de 200 miligramos (0.28 milimoles) de 8-[5-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-6-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-3-

hidroxi-hexil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 2 mililitros de formamida dimetílica, se le agregan 100 miligramos (0.62 milimoles) de carbonildi-imidazol. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 20 mililitros de acetato de etilo, y se lava sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (metiléter de butilo terciario/metanol, 97/3), para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (mezcla de diaestereoisómeros).

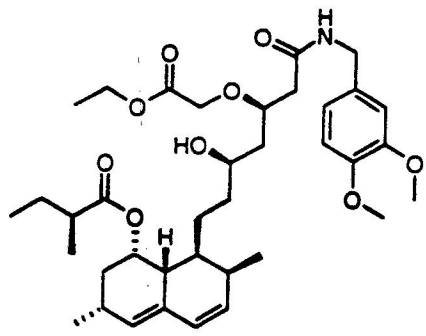
MS (ESI) 791 (M+HCOO)

Ejemplo 49:



MS (ESI): 613 (M+H)

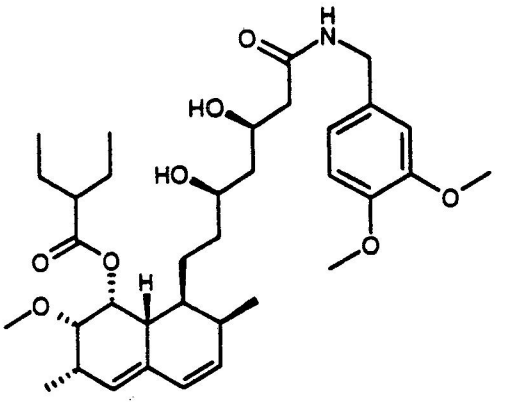
Ejemplo 50:



MS (ESI): 658 (M+H)

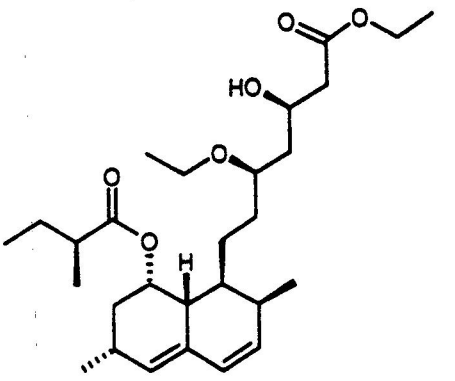
130-131

Ejemplo 49:



MS (ESI): 616 (M+H)

Ejemplo 50:



MS (ESI): 658 (M+H)

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, una actividad inhibidora de las interacciones de LFA-1/ICAM-1 ó ICAM-3, por ejemplo, como se indica en las pruebas in vitro e in vivo, y por consiguiente, se indican para terapia.

A. *In vitro*

Las células Jurkat o Hut 78 obtenidas de ATCC y cultivadas en RPMI-1640 complementado con suero fetal de becerro al 10 por ciento, L-glutamina, aminoácidos no esenciales, y 2-mercaptoetanol 0.05 mM, se centrifugan, se lavan una vez en suero regulado con fosfato, y se vuelven a suspender a 0.5 x 10^6 células/mililitro en regulador de enlace (albúmina de suero bovino al 1.5 por ciento, glucosa 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, 2 mililitros

de $MnCl_2$ en TBS, pH de 7) conteniendo 5 microgramos/mililitro de BCECF-AM (Sondas Moleculares). Las células se incuban a 37°C durante 30 a 45 minutos en la oscuridad. Luego las células se centrifugan y se vuelven a suspender en regulador de enlace pasando por pipeta, y se utilizan inmediatamente para el experimento.

Las placas de microtitulación de cavidades planas (NUNC Maxisorp) se recubren con 1 microgramo/mililitro de Cκ de cabra anti-ratón (Bioreba, South. Biot.) en regulador de carbonato (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH de 8.5) durante 2 horas a 37°C. Las placas se vacían y se bloquean con albúmina de suero bovino al 1.5 por ciento y Tween-20 al 0.5 por ciento en regulador de carbonato durante 90 minutos a 37°C. Las placas se vacían y se lavan una vez en TBS conteniendo albúmina de suero bovino al 1.5 por ciento. Se agrega proteína de fusión Cκ de ratón ICAM-1 derivada de baculovirus (100 nanogramos/mililitro en TBS/BSA al 1.5 por ciento) a las cavidades. Las placas se incuban durante 90 minutos a 37°C. Después de tres lavados con TBS/BSA al 1.5 por ciento, el compuesto que se va a probar se diluye en regulador de enlace (como anteriormente, pero exento de albúmina de suero bovino y glucosa), y se agrega a las cavidades. Entonces se agregan 100,000 células Jurkat o Hut 78/cavidad, y se dejan adherir durante 30 minutos a 37°C. Las células adherentes se separan de las células no adherentes mediante 2 a 4 lavados utilizando regulador de enlace. Las células adherentes se

132/133

cuantifican con lector Cytofluorll de fluorescencia ELISA, con los filtros establecidos a una emisión de 485 nanómetros y de 530 nanómetros.

En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la adhesión de las células Jurkat o Hut 78 a ICAM-1 con una IC_{50} $\leq$ 30 μM, de preferencia de 0.05 a 30 μM. Los compuestos de los Ejemplos 14, 45, 46, y 50 tienen una IC_{50} de 0.2, 0.3, 0.5, y 0.3, respectivamente, en este ensayo.

B. *In vivo*

i) Peritonitis Inducida por Tioglicolato de Murino

Se inyecta tioglicolato intraperitonealmente a ratones, e inmediatamente después se da el compuesto que se va a probar subcutáneamente. Los ratones se sacrifican después de 4 horas, se lava la cavidad peritoneal, y se determina el número total de neutrófilos en el fluido de lavado.

En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la migración de neutrófilos inducida por tioglicolato cuando se administran subcutáneamente en una dosis de 0.001 a 50 microgramos/kilogramo.

ii) Isquemia/Lesión por Reperfusión

Los ratones con un peso de 20 a 25 gramos se anestesian con isoflurano, y los vasos renales derechos se sujetan utilizando sujetadores microvasculares durante 60 minutos. Después de 60 minutos de isquemia, se remueven los sujetadores microvasculares.

133-134

Los vasos renales izquierdos (arteria renal, vena, y uréter) se ligan utilizando una sutura quirúrgica 4-0. Se remueve el riñón izquierdo (no isquémico), y se cierra la cavidad abdominal con sutura quirúrgica 3-0. Los grupos falsos se someten a los mismos procedimientos que el grupo de isquemia, pero sin sujetar los vasos renales derechos.

Los animales se sacrifican mediante inhalación de CO_2 a las 24 horas, 1 semana, y 2 semanas en seguida de la reperfusión. Se recolectan muestras de sangre mediante punción cardíaca en un tubo Vacutainer® de 3.0 mililitros (Becton-Dickensen) conteniendo 0.04 mililitros de una solución al 7.5 por ciento de K_3 EDTA inmediatamente después del sacrificio. Se separa el plasma y se almacena a -20°C hasta otro análisis. Se analizan la creatinina en plasma y el nitrógeno de urea en sangre (BUN) utilizando procedimientos Sigma. En seguida del sacrificio, se inunda el riñón con suero fisiológico, se congela instantáneamente de inmediato en nitrógeno líquido, y se almacena a -70°C hasta el análisis. La actividad de mieloperoxidasa (MPO) en el riñón se mide de acuerdo con el método de Bradley y colaboradores (J. Invest. Dermatol., 78, 206-209, 1982).

En este modelo, los compuestos de la fórmula I reducen la creatinina en plasma y el nitrógeno de urea en sangre cuando se administran en una dosis de 0.001 a 50 miligramos/kilogramo, particularmente durante 4 días antes de la isquemia.

iii) Trasplante de corazón heterotópico vascularizado

134 1355

Los corazones de ratones donadores se implantan en los vasos abdominales de los receptores: tronco braquiocefálico a aorta, y arteria pulmonar derecha a vena cava inferior, con anastomosis de extremo con costado, utilizando suturas continuas 11/0 Ethilon (Ethicon, Norderstedt, Alemania). Los animales se cierran en dos capas con Vicryl 6/0 (Ethicon), y se mantienen calientes hasta que se recuperan completamente. Los tiempos de isquemia total están en la escala de 40 a 50 minutos, de los cuales de 25 a 35 minutos son a 4°C. Durante la anastomosis (10 a 15 minutos), el injerto se mantiene frío.

Después del trasplante, se monitorea la función del injerto mediante evaluación diaria del latido del injerto (palpación). El rechazo se considera completo cuando se detiene el latido del corazón. En todos los experimentos, el rechazo se confirma mediante examen histológico de los injertos. Se obtienen mejoras significativas de la función del injerto en los animales tratados con un compuesto de la fórmula I administrado en una dosis diaria $\leq$ 50 miligramos/kilogramo.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o desórdenes mediados por interacciones de LFA-1/ICAM-1 ó ICAM-3, por ejemplo isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, embolia, isquemia del intestino, insuficiencia renal, o choque por hemorragia, rechazo agudo o crónico de alo- ó xeno-injertos de órganos o tejidos, enfermedades inflamatorias

o autoinmunes agudas o crónicas, por ejemplo artritis reumatoide, asma, condiciones de alergia, enfermedades dermatológicas, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, enfermedad inflamatoria del intestino, y enfermedades inflamatorias oftálmicas, enfermedades de infección tales como choque séptico, choque traumático.

Para los usos anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. Sin embargo, en general se indica que se logran resultados satisfactorios en índices de dosificación de aproximadamente 0.5 a 80 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. Los índices de dosificación diaria adecuados para mamíferos mayores, por ejemplo seres humanos, son del orden de aproximadamente 20 miligramos a 1.5 gramos/día, por ejemplo, de 100 miligramos a 1.5 gramos/día, convenientemente administrados una vez, en dosis divididas de 2 a 4 veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación unitaria adecuadamente comprenden de aproximadamente 5 miligramos a 0.750 gramos de un compuesto de la fórmula I, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo sales de adición de ácido o sales alcalinas, tales como sodio o potasio, o sales de amonio sustituido o insustituido.

136 139

Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además:

1. Un método para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediadas por interacciones de LFA-1/ICAM-1, por ejemplo tales como se indican anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2. Un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico, por ejemplo en un método indicado en 1) anterior.

3. Una composición farmacéutica para utilizarse como en 1) anterior, la cual comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

4. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en el método como en 1) anterior.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera convencional.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo enteralmente, de preferencia oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, o en una forma nasal o de supositorio.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o en conjunto con otros fármacos en regímenes de inmunomodulación, u otros agentes antiinflamatorios, para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de alo- ó xeno-injerto, o desórdenes autoinmunes. Por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con ciclosporinas, rapamicinas, o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etcétera; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; brequinar; FTY720; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 ó CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA4Ig, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo antagonistas de Selectina y antagonistas de VLA-4.

Cuando los compuestos de la fórmula I se administran en

138 139

conjunto con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora o anti-inflamatoria, por ejemplo para prevenir o tratar rechazo crónico como se especifica anteriormente en la presente, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio co-administrado, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o una ciclosporina, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etcétera. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto todavía adicional:

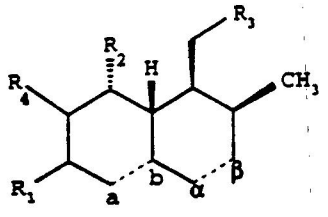
5. Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio, por ejemplo como se indica anteriormente.

6. Un estuche o paquete, para utilizarse en cualquier método como se define en 1) anterior, el cual comprende un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con cuando menos una composición farmacéutica que comprenda un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio. El estuche o paquete puede comprender instrucciones para su administración.

139 140

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

cada uno de a---b y α---β independientemente, es un enlace sencillo o un doble enlace;

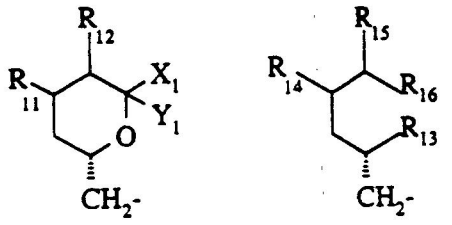
R_1 es ····H , ····C_{1-4} alquilo ó —OR_a

en donde R_a es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 es OH; -O-CO-R_5, en donde R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; u -O-R_6, en donde R_6 es el residuo de un aminoácido unido a O a través de su residuo de carbonilo, o -CHR_7-COR_8, en donde R_7 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_8 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos o NR_9R_{10}, en donde cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

R_3 es una lactama sustituida, carbamato cíclico, amino-alcohol lineal, o un residuo de la fórmula (i) o (ii):



(i) (ii)

en donde:

X_1 e Y_1 son (H,H), (H,OH), u =O;

R_{11} es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, ó $NR_{9a}R_{10a}$-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, en donde cada uno de R_{9a} y R_{10a} tiene independientemente uno de los significados dados para R_9 y R_{10};

R_{12} es H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{13} es OH; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; OCO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; u OCONH-alquilo de 1 a 6

141-142

átomos de carbono;

R_{14} tiene uno de los significados dados para R_{11};

R_{15} tiene uno de los significados dados para R_{12};

R_{16} es $CONR_{17}R_{18}$, en donde uno de R_{17} y R_{18} es H, y el otro es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo; y

R_4 es H u OR_{19}, en donde R_{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

con las condiciones de que:

a) cuando R_3 sea un radical de la fórmula i), y R_2 sea $-O-CO-R_5$, entonces R_4 sea diferente de H; y

b) cuando R_4 sea H, y R_3 sea un radical de la fórmula ii), entonces R_{13} sea diferente de OH; ó bien R_{14} sea diferente de OH;

en forma libre o en forma de sal,

un proceso para su producción, su uso como un producto farmacéutico, una composición farmacéutica que comprende este compuesto, y un método de tratamiento utilizando este compuesto, sustancialmente como se definen o se describen anteriormente en la presente.

1445
142

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D.F., y miembro de la Organización Mexicana de Traductores, A.C., con domicilio en Av. Clavería 224-205, Col. Clavería, México, D.F. 02080, Tels. 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma inglés que tuve a la vista.

México, D.F., 21 de febrero de 2000.

ANA ELENA FERRER R.
Perita Traductora
Autorizada por el Tribunal
Superior de Justicia del D.F.

Ana Elena Ferrer Ramírez

The Patent Office

INVESTOR IN PEOPLE

143 144

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed R. Mahoney

Dated 22 December ~~1999~~

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)

The **Patent Office**

1/77

THE PATENT OFFICE
25 NOV 1999
RECEIVED

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

25 NOV 1999

1.	Your reference	**4-30804P2**
2.	Patent application number *(The Patent Office will fill in this part)*	**9927880.6**
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*	**NOVARTIS AG** **SCHWARZWALDALLEE 215** **4058 BASEL** **SWITZERLAND**
	Patent ADP number *(if you know it)*	7125487002
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	**SWITZERLAND**
4.	Title of invention	**ORGANIC COMPOUNDS**
5.	Name of your agent *(If you have one)*	
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent *(including the postcode)*	**B.A. YORKE & CO.** **CHARTERED PATENT AGENTS** **COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD** **ISLEWORTH** **MIDDLESEX TW7 6NH**
	Patents ADP number *(if you know it)*	**1800001**

6.	If you are declaring priority from one ore more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number	Country	Priority application number *(if you know it)*	Date of filing (day/month/year)

7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)

8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? *(Answer 'Yes' if:*	**Yes**
	a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or	
	b) there is an inventor who is not named as an applicant, or	
	c) any named applicant is a corporate body.	
	(see note (d))	

23

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	
Description	**20**
Claim(s)	**1**
Abstract	
Drawing(s)	

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents	
Translations of priority documents	
Statement of inventorship and right to grant of a patent *(Patents Form 7/77)*	
Request for preliminary examination and search *(Patents Form 9/77)*	
Request for substantive examination *(Patents Form 10/77)*	
Any other documents *(please specify)*	

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature: B.A. Yorke & Co.

Date: **25.11.99**

B.A. Yorke & Co.

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham
020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed. the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the united Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

a) *If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.*

b) *Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.*

c) *If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.*

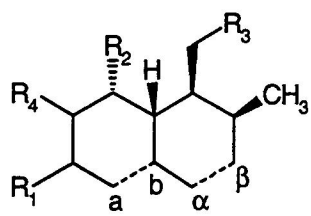
d) *Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.*

e) *For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.*

Organic Compounds

The present invention relates to mevinolin derivatives, a process for their production, their use as a pharmaceutical and pharmaceutical preparations containing them.

More particularly the present invention provides a compound of formula I

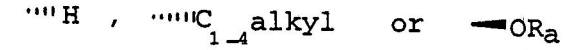


I

wherein

each of a---b and α---β independently, is either a single bond or a double bond;

R_1 is



wherein R_a is H, C_{1-6}alkyl optionally substituted by OH or C_{1-4}alkoxy, C_{2-6}alkenyl or aryl-C_{1-4}alkyl;

R_2 is OH; -O-CO-R_5 wherein R_5 is C_{1-8}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl; or -O-R_6 wherein R_6 is the residue of an amino-acid attached to O through its carbonyl residue or -CHR_7-COR_8 wherein R_7 is H, C_{1-4}alkyl, heteroC_{1-4}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl and R_8 is OH, C_{1-4}alkoxy or NR_9R_{10} wherein each of R_9 and R_{10} independently is H, C_{1-4}alkyl or R_9 and R_{10} form together with the nitrogen to which they are bound a heterocyclic residue;

R_3 is a substituted lactam, cyclic carbamate or linear amino alcohol, and

R_4 is H or OR_{19} wherein R_{19} is C_{1-6}alkyl, hydroxy-C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl or C_{1-4}alkoxycarbonyl-C_{1-4}alkyl,

in free form or in salt form.

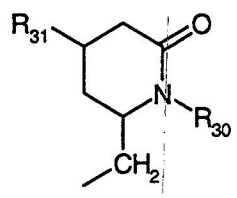
Alkyl groups or alkyl moieties may be branched or straight chain. Cycloalkyl groups or moieties are preferably cyclopentyl or cyclohexyl. Heteroalkyl includes e.g. halogenated alkyl such as CF_3.

Aryl or aryl moiety may be phenyl or naphthyl optionally substituted, e.g. by halogen, OH, amino optionally substituted, COOH, CF_3, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{1-4}alkoxy, carbonyl-C_{1-4}alkoxy, cyano or $CONR_{11}R_{12}$ wherein each of R_{11} and R_{12} independently is H, C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl or R_{11} and R_{12} together with the nitrogen to which they are bound form a heteroaryl, preferably up to 3 substituents selected from C_{1-4}alkoxy and OH. Aryl-C_{1-4}alkyl is preferably phenyl-C_{1-4}alkyl, e.g. benzyl or phenethyl.

Heteroaryl is preferably derived from a 5- or 6- membered heterocycle optionally fused to a benzene ring, e.g. pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, morpholino, pyridyl, indolyl, quinolyl etc. In heteroaryl-C_{1-4}alkyl, the alkyl moiety preferably is C_1 or C_2alkyl. When R_9 and R_{10} form together with the nitrogen to which they are attached a heterocyclic residue, this may be a 5- or 6-membered ring optionally comprising a further heteroatom, e.g. pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl or morpholino.

When R_6 is the residue of an amino acid, it may be the residue of a natural or unnatural α-amino acid or of a β-amino acid residue, e.g. Ala, Leu, Ile, Val, Pro, wherein the terminal amino group may be substituted or unsubstituted, e.g. by an amino protecting group.

When R_3 is a substituted lactam residue, the nitrogen of the lactam may be substituted and/or a further substituent may be present on the ring, e.g. on the carbon atom opposite to the nitrogen. Preferably the lactam residue is disubstituted. A suitable example of a substituted lactam as R_3 includes e.g. a radical of formula (a)



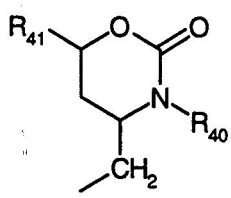
(a)

wherein

R_{30} is aryl; aryl-C_{1-4}alkyl; heteroaryl; or heteroaryl-C_{1-4}alkyl;

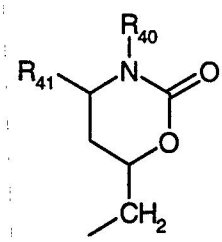
R_{31} is OH; C_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkoxy; amino-C_{1-4}alkoxy; hydroxy-C_{1-4}alkoxy; C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy; carboxy-C_{1-4}alkoxy; or C_{1-4}alkoxy-carbonyl-C_{1-4}alkoxy.

When R_3 is a substituted cyclic carbamate residue, the nitrogen of the carbamate may be substituted and/or a further substituent may be present on the ring, e.g. on the carbon atom opposite or adjacent to the nitrogen. Preferably the cyclic carbamate residue is disubstituted. A suitable example of a substituted cyclic carbamate residue includes, e.g. a radical of formula (b1) or (b2)



(b1)

or



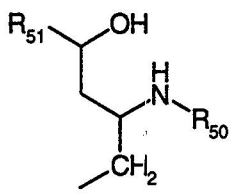
(b2)

wherein

R_{40} is H or has one of the significances given for R_{30} and

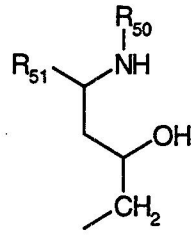
R_{41} is hydroxy-C_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl-CO-$NR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} is C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, polyhydroxy-C_{1-8}alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C_{1-4}alkyl, amino-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl, di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl, or aryl-C_{1-4}alkyl and R_{14} is H, C_{1-4}alkyl or hydroxy-C_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkoxy-carbonyl-C_{1-4}alkyl; or HOOC-C_{1-4}alkyl;

When R_3 is a substituted amino alcohol residue, it may correspond to a residue which by cyclisation leads to a substituted cyclic carbamate, e.g. as indicated above, particularly a radical of formula (b1) or (b2). Preferably the amino group of the amino alcohol is monosubstituted, e.g. by a substituent such as aryl-C_{1-4}alkyl or aryl-C_{1-4}alkyl-carbonyl. A suitable example of a substituted amino alcohol includes e.g. a radical of formula (c1), (c2) or (c3)



(c1)

or



(c2)

wherein

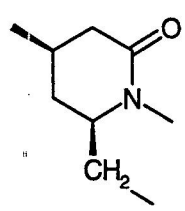
R_{50} is C_{1-4}alkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, heteroaryl-carbonyl, aryl-C_{1-4}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl-carbonyl or heteroaryl-C_{1-4}alkyl-carbonyl, and

R_{51} is H, C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl or C_{1-4}alkyl-CO-$NR_{13}R_{14}$ wherein R_{13} is C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl or aryl-C_{1-4}alkyl and R_{14} is H, C_{1-4}alkyl or hydroxy-C_{1-4}alkyl, or

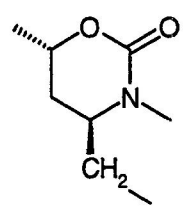
R_{50} is carbamoy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-carbamoyl-C_{1-4}alkyl or aryl-C_{1-4}alkyl-carbamoyl-C_{1-4}alkyl, and R_{51} is OH.

Compounds of formula I may exist in free form or in salt form, e.g. acid addition salts with e.g. organic or inorganic acids, for example, hydrochlorides, or salt forms obtainable when a COOH is present, as salts with bases e.g. alkali salts such as sodium or potassium, or substituted or unsubstituted amrnonium salts.

It will be appreciated that in the residues of formulae (a), (b) and (c) may comprise at least one asymetric carbon atom, e.g.



(a')



(c')

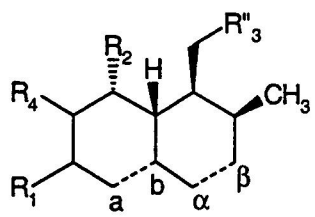
Where in the molecule of formula I the stereochemistry is not indicated, it is to be understood that the present invention embraces all enantiomers and their mixtures. Similar considerations apply in relation to starting materials exhibiting asymetric carbon atoms as mentioned above.

The present invention also includes a process for the production of a compound of formula I, comprising

a) converting mevinolin or compactin into a compound of formula I; or

b) for the production of a compound of formula I wherein R_3 is a substituted cyclic carbamate residue, submitting to cyclisation in the presence of carbonyl diimidazole a compound of formula I wherein R_3 is a substituted amino alcohol; or

c) for the production of a compound of formula I wherein R_3 is a substituted amino alcohol, submitting to reductive amination the carbonyl function in a compound of formula IV



IV

wherein R_1, R_2, R_4, a---b and α---β and R_1 are as defined above, and R"$_3$ is a substituted oxo-alcohol;

and, where required, removing the protecting group, and converting the resulting compound of formula I in free form or in salt form.

Where OH groups are present in the starting products which are not to participate in the reaction, they may be protected, in accordance with known methods. OH protecting groups are known in the art, e.g. tert.-butyl-dimethyl-silanyl.

Process steps (a), (b) and (c) may be effected analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples below.

In step (a) for example, the lactone group of mevinolin or compactin may be converted e.g. into a conjugated unsaturated lactone which may be e.g. further converted into a substituted amino-alcohol, e.g. by 1,4-addition with e.g. veratrylamine.The OH protected lactone ring of mevinolin or compactin may also be submitted to ring opening, e.g. by reaction with an amine, then oxidation of the resulting hydroxy group, and cyclisation into a OH substituted lactam.

Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or may be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in PCT/EP98/05415.

The following Examples are illustrative of the invention.

Boc = tert.-butoxy-carbonyl

rt = room temperature

THF = tetrahydrofurane

DMF = dimethylformamide

DCC = N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

Pro = proline

TBDMS = tert.-butyldimethylsilyl

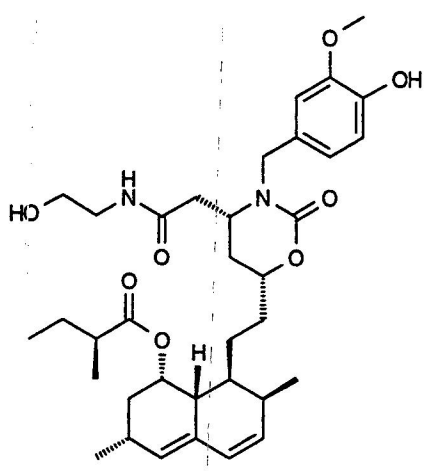
DMAP = dimethylaminopyridine

CDI = carbonyldiimidazole

TBME = tert. butylmethylether

CHX = cyclohexane

Example 1: **2-Methyl-butyric acid 8-{2-[4-[(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester)**



a) To a solution of 40.4 g mevinolin in 100 ml of CH_2Cl_2 are added 24.4 g DMAP, then slowly 15.0 g Ac_2O. The mixture is stirred overnight at rt. The reaction is controlled by

TLC, TBME/CHX , 3:2. The reaction mixture is diluted with TBME, washed successively with water, ca. 15% citric acid, brine, then dried over sodium sulfate. The organic phase is concentrated and the product cristallized by addition of diisopropylether. The precipitate is filtred, washed with diisopropylether and dried, yielding 2-methyl-butyric acid 3,7-dimethyl-8-[2-(6-oxo-3,6-dihydro-2.H.-pyran-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester.

MS (FAB-MS), 387 (MH+)

b) To 15.5 g of compound a) in 250 ml MeOH is added 14.4 g of the 4-(.tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-benzylamine and the mixture is stirred overnight. TLC control in TBME. The reaction mixture is completely evaporated and the crude product separated by flash-chromatography on silica gel (CHX-> TBME-> MeOH). The desired 3-[4-(.tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-benzylamino]-7-[2,6-dimethyl-8-(2-methyl-butyryloxy)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl]-5-hydroxy-heptanoic acid methyl ester is obtained.

MS, (ESI), 686.5 (MH+)

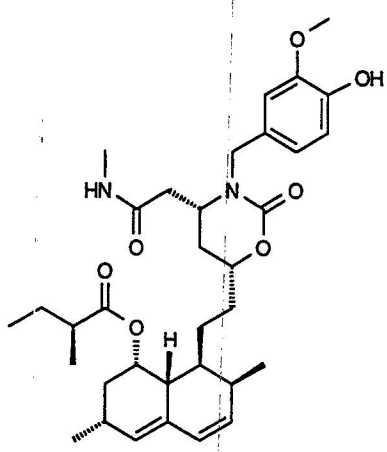
c) A solution of 12.5 g of the compound as obtained in b), in 25 ml DMF is treated with 4.1 g CDI and stirred for ca. 5 h. at rt. TLC control in TBME/ CHX, 3:2. The reaction mixture is diluted with TBME, extracted with water and then brine, the organic phase dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified by RP-18 chromatography, MeOH/H2O -> MeOH. After rechromatography on silica gel, TBME/CHX -> TBME, 2-methyl-butyric acid 8-(2-{3-[4-(.tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-benzyl]-4-methoxycarbonylmethyl-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-yl}-ethyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester is obtained as a foam.

MS (ESI), 712.5 (MH+)

d) To a solution of 6.0 g of the compound as obtained in c) in 25 ml MeOH is added a total of 5.5 g 2-amino-ethanol and the mixture is heated at reflux, for ca. 40 hrs., until completion (TLC control in moist ethyl acetate). The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, extracted with citric acide and brine, then dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified as above, first by RP-18 chromatography then on silica gel. The title product is obtained as a white foam.

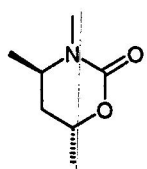
MS (ESI): 627.4 (MH+)

Example 2: **2-Methyl-butyric acid 8-{2-[3-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-4-methylcarbamoylmethyl-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester**



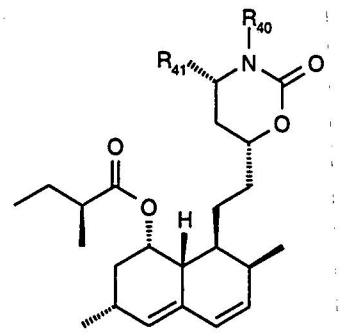
3.6 g of the compound as obtained in Example 1c is dissolved in 100 ml of a solution of ca. 30% methylamine in MeOH and stirred at rt for ca. 24 hrs. (TLC control in moist ethyl acetate). The reaction mixture is evaporated and the crude product purified by silica gel chromatography (TMBE/CHX -> ethyl acetate). Pure fractions are combined, evaporated and the title compound is obtained as a foam.
MS (ESI): 597.4 (MH+)

By following the same procedure, but using the appropriate starting material, the enantiomer wherein the carbamate ring has the configuration



is also obtained.

By following the procedure as disclosed in Examples 1 and 2, the compounds of formula X

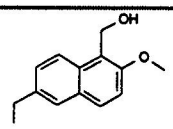


x

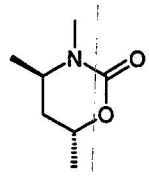
wherein R_{40} and R_{41} are as defined in Table 1 below, may be prepared.

Table 1

Ex	R_{40}	R_{41}	M.S. (ESI)
3*	4-OH-3-OMe-benzyl	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$(4'-OH-3'-OMe-phenyl)	717 [M-H]
4	3-OMe-4-(2-hydroxy-ethoxy)-benzyl	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$[3'-OMe-4'-(ß-hydroxy-ethoxy)-phenyl]	851 [M+HCOO-]
5	3,4-di-OMe-benzyl	$-CH_2-CO-NHCH_3$	611 [MH+]
6	3,4-di-OMe-benzyl	$-CH_2-COOH$	596 [M-H]
7	3-OMe-4-OH-benzyl	$-CH_2-CO-OCH_3$	596 [M-H]
8	3-OMe-4-OH-benzyl	$-CH_2-COOH$	582 [M-H]
9	3-OMe-4-OH-benzyl	$-CH_2-CO-N(CH_3)_2$	609 [M-H]
10	3-OMe-4-OH-benzyl	$-CH_2-CH_2-OH$	570 [MH+]
11	3,4-di-OH-benzyl	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$(3',4'-di-OH-phenyl)	689 [M-H]
12	3,4-di-OMe-benzyl	$-CH_2-CO-N-CH(CH_2OH)_2$	669 [M-H]
13	3-OMe-4-(2-hydroxy-ethoxy)-benzyl	$-CH_2-CO-NHCH_3$	639 [M-H]
14	3-OMe-4-OH-benzyl	$-CH_2-CO-NH-CH_2-CHOH-CH_2OH$	655 [M-H]
15	3,4-di-OH-benzyl	$-CH_2-CO-OCH_3$	582 [M-H]
16	3,4-di-OH-benzyl	$-CH_2-CO-NHCH_2CH_2OH$	611 [M-H]
17	3-OMe-4-OH-benzyl	$-CH_2-CO-NH-CH(CH_2-OH)_2$	655 [M-H]
18	3,4-di-OMe-benzyl	$-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2OH$	640 [M-H]

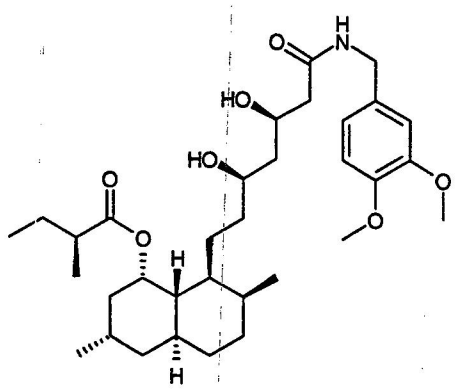
19		-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2OH	689 [M-H]
20	3-OMe-4-OH-benzyl	-CH_2-CO-NH-CH_2-$(CHOH)_4$-CH_2OH	745 [M-H]
21	3-OMe-4-OH-benzyl	-CH_2-CO-N-($CH_2CH_2OH)_2$	669 [M-H]
22	3-OMe-4-OH-benzyl	-CH_2-CO-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$	654 [MH+]
23	4-OMe-3-OH-benzyl	-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2OH	671 [M+HCOO-]

* The enantiomer of the compound of Ex. 3, wherein the cyclic carbonate residue has the configuration



is also prepared by following the same procedure.

Example 24: (2-Methyl-butyric acid 8-[6-(3,4-dimethoxy-benzylcarbamoyl)-3,5-dihydroxy-hexyl]-3,7-dimethyl-decahydro-naphthalen-1-yl ester



a) To a solution of 40 g (0.098 mol) of 2-methyl-butyric acid 8-[2-(4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 3 l ethyl acetate is added 10 g Pt/Al2O3. The mixture is hydrognated under an H_2 atmosphere under 2.6 bar pressure for 16 h. The mixture is filtered and the

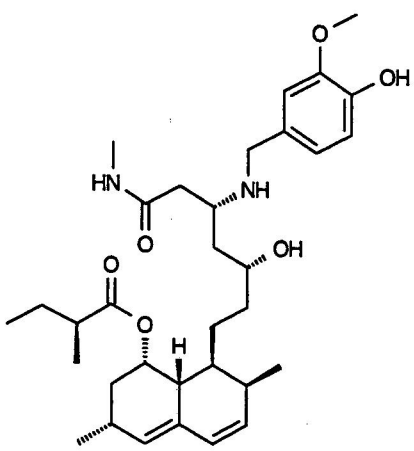
solvent evaporated. The residue is purified by silical gel chromatography using ethyl acetate/cyclohexane 8/2 as a solvent. First eluted is the undesired cis isomer, followed by a side product with one double bond. Finally the desired trans isomer is eluted. Several crystallizations yielded the desired trans tetrahydro-mevinolin (2-methyl-butyric acid 8-[2-(4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-decahydro-naphthalen-1-yl ester).

b) To a solution of 2 g (5.0 mmol) of the trans tetrahydro mevinolin obtained in a) in 12 ml ethanol is added 3.7 ml (25.0 mmol) 3,4-dimethoybenzylamine. The reaction mixture is stirred for 20 h at rt, then it is diluted with 300 ml diethylether with and washed with 100 ml of water. The organic extract is dried with $MgSO_4$ and evaporated. The residue is purified by chromatography on silicagel using ethyl acetate as eluent to give the title compound.
MS (ESI): 598 (M+Na), 574 (M-H)

By following the procedure of Example 24, the following compounds may be obtained:

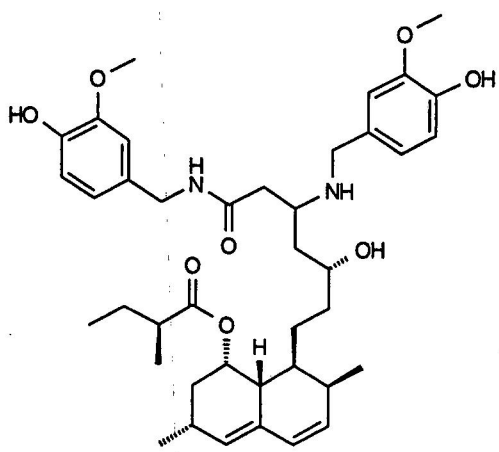
Example 25:

MS (ESI): 571 [MH+]



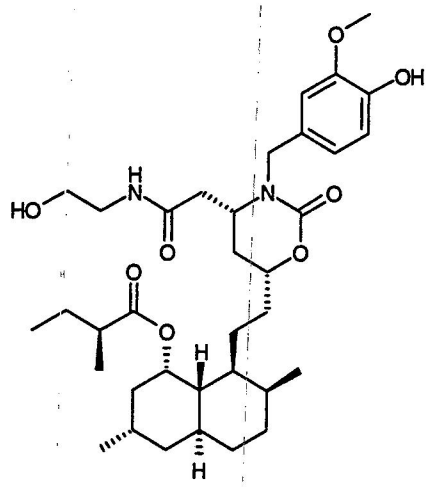
Example 26:

MS (ESI): 693 [MH+]



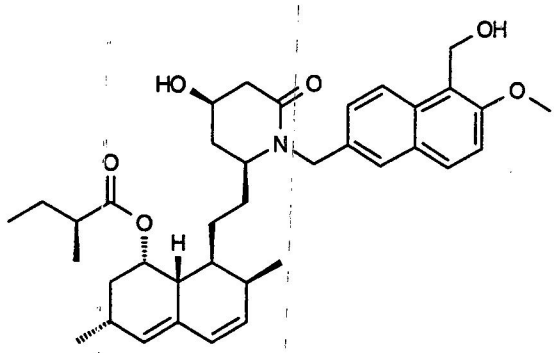
Example 27:

By following the first step of the procedure to prepare example 24 (to obtain trans tetrahydro mevinolin) and then the procedure (step a) to c) as disclosed in Example 1, the compound of formula



is obtained. MS (ESI): 629 [M-H].

Example 28: 2-Methyl-butyric acid 8-{2-[4-hydroxy-1-(5-hydroxymethyl-6-methoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-6-oxo-piperidin-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester



a) To a stirred solution of 22 g (37 mmol) of 2-Methyl-butyric acid 8-{2-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester in 65 ml THF at room temperature are added 18 g (56 mmol) of C-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-naphthalen-2-yl]-methylamine (prepared from 2-bromo-6-methoxy-naphthalene). After 18 hours the reaction mixture is diluted with 250 ml methyl-t-butyl ether and washed successively with 10% aqueous citric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent evaporated. The crude product is purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 4/1 to 3/2) to afford 2-methyl-butyric acid 8-(5-(.tert.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-{[5-(.tert.-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-naphthalen-2-ylmethyl]-carbamoyl}-3-hydroxy-hexyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester as a white foam.

MS (ESI, -Q1MS) 894.6; 884.3; 848.5

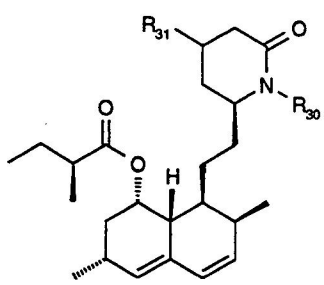
b) To a stirred, cooled (0 ^{0}C) solution of 4.3 g (5.0 mmol) of the compound obtained under 28 a) above and 1.4 ml (10 mmol) triethyl amine in 40 ml THF are added 0.51 ml (6.6 mmol) of methanesulfonyl chloride. After 30 minutes 6.5 ml (13 mmol) of a 2M solution of sodium bis(trimethylsilyl)amid in THF are added. The mixture is stirred for 1 hour at 0 ^{0}C. the reaction is quenched with 10% aqueous citric acid and diluted with methyl-t-butyl ether. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with methyl-t-butyl ether. The organic phases are combined, washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate and the solvent is evaporated. The crude product is purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 95/5 to 4/1) to afford 2-methyl-butyric acid 8-(2-{4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-naphthalen-2-ylmethyl]-6-oxo-piperidin-2-yl}-ethyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-1-yl ester as a white foam.

MS (ESI, +Q1MS) 832.6; 598.4

c) To a stirred solution of 106 mg (0.13 mmol) of the compound obtained under 28 b) above in 2 ml THF at room temperature are added 606 µl (0.62 mmol) of a 1N aqueous HCl solution. After 18 hours the reaction is quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and diluted with methyl-t-butyl ether. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with methyl-t-butyl ether. The combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and the solvent is evaporated. The crude product is purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate 1:1 to 1:4) to afford the pure title compound as a white foam.

MS (ESI, -Q1MS) 648.4; 602.5

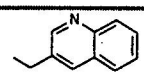
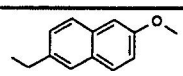
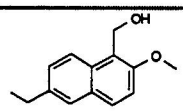
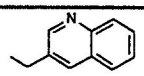
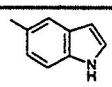
By following the procedure as disclosed in Example 28, the compounds of formula XI



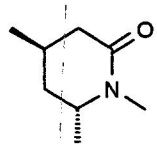
XI

wherein R_{30} and R_{31} have the significances given in Table 2, may be prepared.

Table 2

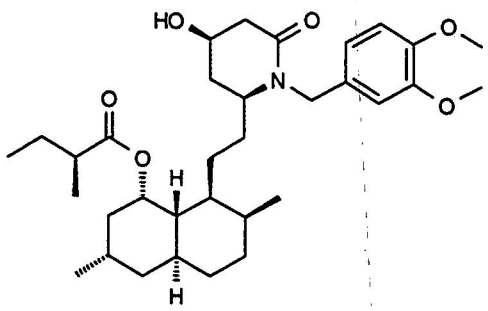
Ex	R_{30}	R_{31}	M.S
29		OH	545 [MH+]
30	4-(2'-OH-ethoxy)-3-OCH_3-benzyl	OH	628 [M+HCOO-]
31	3,5-di-(OCH_3)-benzyl	OH	554 [MH+]
32	ß-naphthyl-CH_2-	OH	544 [MH+]
33	4-di-ethyl-carbamoyl-benzyl	OH	593 [MH+]
34	3-OCH_3-4-OH-benzyl	OH	538 [M-H]
35	4-morpholinocarbonyl-benzyl	OH	607 [MH+]
36		OH	619 [M+HCOO-]
37	4-ethoxy-carbonyl-benzyl	OH	566 [MH+]
38		OCH_3	640 [MNa+]
39*		OH	545 [MH+]
40	3-OCH_3-4-(2'-OH-ethoxy)-benzyl	O-CH_2-CO-OC_2H_5	715 [M+HCOO-]
41	3-OCH_3-4-(2'-OH-ethoxy)-benzyl	O-CH_2-CH_2-OH	628 [MH+]
42	3,4-(di-ethoxy)-phenyl	OH	568 [MH+]
43		OH	519 [MH+]

* In this compound the lactam moiety has the following configuration:



Example 44:

By following the procedure of Example 28 but using as starting material the corresponding tetrahydro-mevinolin derivative, the compound of formula



is obtained. MS (ESI): 558 [MH+].

The compounds of formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form exhibit valuable pharmacological properties, e.g. inhibiting activity of LFA-1/ICAM-1 or ICAM-3 interactions or inhibiting inflammation, e.g. as indicated in in vitro and in vivo tests and are therefore indicated for therapy.

A. In vitro: Cell Free Assay

The assay measures the binding of soluble human ICAM-1 to immobilized human LFA-1. LFA-1 is purified from JY cells, a human lymphoblastoid B cell-line, by immunoaffinity chromatography as described by Dustin *et al.* (J. Immunol. **148,** 2654-2663, 1992). ICAM-1 mouse Cκ fusion protein (ICAM-1) is produced using the baculovirus system as described by Weitz-Schmidt *et al.* (Anal. Biochem.**238**,184-190, 1996).

Purified LFA-1 is diluted 1:20 in phosphate buffered saline (PBS) containing 2 mM $MgCl_2$, pH 7.4 and coated onto microtitre plates (Nunc) at 37ºC for 3h. Plates are blocked with 1% heat-treated BSA in PBS for 2 hours at 37ºC followed by a washing step using PBS, 2mM $MgCl_2$, 1% fetal calf serum, pH 7.4 (assay buffer). Compounds dissolved at 10 mM in DMSO are diluted in assay buffer and added to the plates. Biotinylated recombinant ICAM-1 in assay buffer (6 µg/ml) is added and allowed to bind at 37ºC for one hour. After incubation, wells are washed with assay buffer. Streptavidin-peroxidase diluted 1:5000 in assay buffer is added and incubated for 45 min at 37ºC. Plates are then washed with assay buffer and 2.2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6 sulfonic acid) diammonium salt substrate solution is added to each well. The reaction is stopped after 20 min and bound ICAM-1 is determined by measuring the optical density at 405 nm in a microplate reader.

In this assay, compounds of formula I inhibit adhesion of LFA-1 to ICAM-1 with an $IC_{50} \leq 30$ µM, preferably 0.05 to 30 µM. Each of the compounds of Examples 2, 28 or 24 have an IC_{50} of 0.1, 0.05 and 0.8 µM, respectively, in this assay.

B. In vivo

i) Murine Thioglycollate Induced Peritonitis

Thioglycollate is injected i.p. to mice and immediately thereafter the compound to be tested is given s.c.. The mice are killed after 4 hours, the peritoneal cavity lavaged and total number of neutrophils in the lavage fluid is determined.

In this assay, the compounds of formula I inhibit thioglycollate induced neutrophil migration when administered s.c. at a dose of from 0.001-50 mg/kg. For example, compound of Example 24 has an ED_{50} of 0.1 mg/kg.

ii) Allergic Contact Dermatitis (ACD)

Groups of oxazolone-sensitized mice are challenged with 10 µl of 0.2 or 2.0% oxazolone on the inner surface of the right to eliciate ACD. The low concentration of oxazolone is used for testing compounds on systemic activity whereas the high concentration is applied for topical testing. The unchallenged left ears serve as normal controls and dermatitis is evaluated from the individual differences in pinnal weight, which is taken as a measure of increase in inflammatory swelling 24 h after the challenge. Dermatitis is evaluated in test- and for comparison in control groups. The test groups are treated with the test compounds either orally (twice, 2 h and immediately before challenge), subcutaneously (immediately before challenge) or topically (30 min after challenge at the site of elicitation of the ACD); the controls are treated similarly with the vehicles alone. For oral and subcutaneous administration the compounds are administered in an oil in water emulsion, for topical administration the compounds are prepared in a mixture of ethanol, acetone and dimethylacetamide. The data of the test- and the vehicle-treated control groups are statistically analysed by ANOVA followed by Dunnet T-test (normal distribution or data) or by H and U-test, respectively. When administered p.o. at a dose of from 0.1 to 10 mg/kg, compounds of formula I inhibit the elicitation phase of allergic contact dermatitis. Compound of example 2 has an inhibiting effect in this assay of 41% when administered p.o. at a dose of 2 x 3 mg/kg; compound of example 2 results in an inhibition by 43% at a

dose of 2 x 0.3 mg/kg p.o. or compound of example 24 inhibits inflammatory swelling by 41% at 2 x 1 mg/kg p.o.

The compounds of formula I are, therefore, useful in the treatment and/or prevention of diseases or disorders mediated by LFA-1/ICAM-1 or ICAM-3 interactions e.g. ischemia/reperfusion injury e.g. myocardial infarction, stroke, gut ischemia, renal failure or hemorrhage shock, acute or chronic rejection of organ or tissue allo- or xenografts, infection diseases such as septic shock, adult respiratory distress syndrome, or traumatic shock. The compounds of formula I are also useful in the treatment and/or prevention of acute or chronic inflammatory diseases or disorders or autoimmune diseases e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, hashimoto's thyroidis, multiple sclerosis, myasthenia gravis, diabetes type I and uveitis, cutaneous manifestations of immunologically-mediated illnesses, inflammatory and hyperproliferative skin diseases (such as psoriasis, atopic dermatitis, alopecia aerata, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and further eczematous dermatitises, seborrhoeic dermatitis, lichen planus, pemphigus, bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa, urticaria, angioedemas, vasculitides, erythema multiforme, cutaneous eosinophilias, lupus erythematosus, acne, granuloma annulare, pyoderma gangrenosum, sun burns or toxic epidermal necrolysis), inflammatory bowel disease, ophthalmic inflammatory diseases or immune-mediated conditions of the eye, such as auto-immune diseases, e.g. keratoplasty and chronic keratitis, allergic conditions, e.g. vernal conjunctivitis, inflammatory conditions and corneal transplants. For the above uses the required dosage will of course vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired. In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal is in the range from about 0.5 mg to about 80 mg, conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or in retard form.

For topical use satisfactory results are obtained with local administration of a 1-3 % concentration of active substance several times daily, e.g. 2 to 5 times daily.

The compounds of formula I may be administered systemically or topically, by any conventional route, in particular enterally, e.g. orally, e.g. in the form of tablets or capsules, topically, e.g. in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal or a suppository

form. Percutaneous administration via patches or other delivery systems may also be a possible route for prevention or treatment of above diseases.

Pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I in association with at least one pharmaceutical acceptable carrier or diluent may be manufactured in conventional manner by mixing with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Unit dosage forms contain, for example, from about 0.1 mg to about 40 mg of active substance.

Topical administration is e.g. to the skin. A further form of topical administration is to the eye.

The compounds of formula I may be administered in free form or in pharmaceutically acceptable salt form e.g. as indicated above. Such salts may be prepared in conventional manner and exhibit the same order of activity as the free compounds.
In accordance with the foregoing the present invention further provides:

1.1 A method for preventing or treating disorders or diseases mediated by LFA-1/ICAM-1 interactions, e.g. such as indicated above, in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

1.2 A method for preventing or treating acute or chronic inflammatory diseases or disorders or autoimmune diseases, e.g. as indicated above, in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

2. A compound of formula I, in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form for use as a pharmaceutical, e.g. in any of the methods as indicated under 1.1 and 1.2 above.

3. A pharmaceutical composition for use in any of the methods as in 1.1 and 1.2 above comprising a compound of formula I in free form or pharmaceutically acceptable salt form in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.

4. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the preparation of a pharmaceutical composition for use in any of the method as in 1.1 and 1.2 above.

The compounds of formula I may be administered as the sole active ingredient or together with other drugs in immunomodulating regimens or other anti-inflammatory agents for the treatment or prevention of allo- or xenograft acute or chronic rejection or inflammatory or autoimmune disorders. For example, they may be used in combination with cyclosporins, rapamycins or ascomycins, or their immunosuppressive analogs, e.g. cyclosporin A, cyclosporin G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamycin, 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin etc.; corticosteroids; cyclophosphamide; azathioprene; methotrexate; FTY720; leflunomide; mizoribine; mycophenolic acid; mycophenolate mofetil; 15-deoxyspergualine; immunosuppressive monoclonal antibodies, e.g., monoclonal antibodies to leukocyte receptors, e.g., MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, or CD58 or their ligands; or other immunomodulatory compounds, e.g. CTLA4Ig, or other adhesion molecule inhibitors, e.g. mAbs or low molecular weight inhibitors including Selectin antagonists and VLA-4 antagonists.

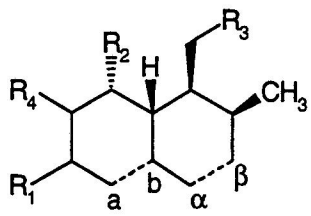
Where the compounds of formula I are administered in conjunction with other immunosuppressive / immunomodulatory or anti-inflammatory therapy, e.g. for preventing or treating chronic rejection as hereinabove specified, dosages of the co-administered immunosuppressant, immunomodulatory or anti-inflammatory compound will of course vary depending on the type of co-drug employed, e.g. whether it is a steroid or a cyclosporin, on the specific drug employed, on the condition being treated and so forth. In accordance with the foregoing the present invention provides in a yet further aspect:

5. A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a compound of formula I in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and a second drug substance, said second drug substance being an immunosuppressant, immunomodulatory or anti-inflammatory drug, e.g. as indicated above.

6. A therapeutic combination, e.g. a kit, for use in any method as defined under 1.1 or 1.2 above, comprising a compound of formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, with at least one pharmaceutical composition comprising an immunosuppressant, immunomodulatory or anti-inflammatory drug. The kit may comprise instructions for its administration.

CLAIM

A compound of formula I

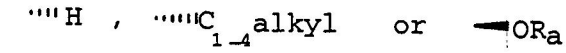


I

wherein

each of a---b and α---β independently, is either a single bond or a double bond;

R_1 is



wherein R_a is H, C_{1-6}alkyl optionally substituted by OH or C_{1-4}alkoxy, C_{2-6}alkenyl or aryl-C_{1-4}alkyl;

R_2 is OH; -O-CO-R_5 wherein R_5 is C_{1-8}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl; or -O-R_6 wherein R_6 is the residue of an amino-acid attached to O through its carbonyl residue or -CHR_7-COR_8 wherein R_7 is H, C_{1-4}alkyl, heteroC_{1-4}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, aryl or aryl-C_{1-4}alkyl and R_8 is OH, C_{1-4}alkoxy or NR_9R_{10} wherein each of R_9 and R_{10} independently is H, C_{1-4}alkyl or R_9 and R_{10} form together with the nitrogen to which they are bound a heterocyclic residue;

R_3 is a substituted lactam, cyclic carbamate or linear amino alcohol, and

R_4 is H or OR_{19} wherein R_{19} is C_{1-6}alkyl, hydroxy-C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-4}alkyl or C_{1-4}alkoxycarbonyl-C_{1-4}alkyl,

in free form or in salt form,

a process for its production, its use as a pharmaceutical, a pharmaceutical composition comprising such a compound and a method of treatment using such a compound, substantially as hereinbefore defined and described.

(Emblema) (Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
Gales del Sur
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras

"sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 22 de diciembre de 1999.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

1/77

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

25 DE NOVIEMBRE 1999

RECIBIDO PERSONALMENTE).

25-NOV-99 E494--2-3 D00524----------

P01/7700 0.00 - 9927880.6

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

25 DE NOVIEMBRE DE 1999

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

---

1. Su referencia: 4-30804P2

---

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

9927880.6

---

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante *(subraye todos los apellidos)*:

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes *(si lo conoce)*:

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

---

4. Título de la invención:

COMPUESTOS ORGÁNICOS

---

5. Nombre de su agente *(si tiene alguno)*:

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia

(incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes *(si lo conoce):*

1800001

---

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y *(si lo conoce)* cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad *(si lo sabe)*: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de

otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? *(Conteste "Sí" en el caso de que:*

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó

b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó

c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

---

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma --

Descripción	20
Reivindicaciones	1
Resumen	--
Dibujo(s)	--

---

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad: --

Traducción de documentos de prioridad: –

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente *(Forma de Patentes 7/77)*: --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda *(Forma de Patentes 9/77)*: --

Solicitud de examen sustantivo *(Forma de Patentes 10/77)*: --

Cualesquiera otros documentos *(por favor especifique)*: --

---

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 25 de noviembre de 1999

---

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

Sra. E. Cheetham

020 8560 5847

164
163

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

a) *Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.*

b) *Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.*

c) *Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por*

favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.

d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.

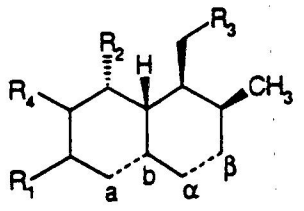
e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

466
165

Compuestos Orgánicos

La presente invención se refiere a derivados de mevinolina, a un proceso para su producción, a su uso como un producto farmacéutico, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

De una manera más particular, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

cada uno de a---b y α---β independientemente, es un enlace sencillo o un doble enlace;

R_1 es ····H , ····C_{1-4} alquilo ó —OR_a

en donde R_a es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 es OH; -O-CO-R_5, en donde R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; u $-O-R_6$, en donde R_6 es el residuo de un aminoácido unido a O a través de su residuo de carbonilo, o $-CHR_7-COR_8$, en donde R_7 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_8 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos o NR_9R_{10}, en donde cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

R_3 es una lactama sustituida, carbamato cíclico, o amino-alcohol lineal, y

R_4 es H u OR_{19}, en donde R_{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en forma libre o en forma de sal.

Los grupos alquilo o las fracciones de alquilo pueden ser de cadena ramificada o recta. Los grupos o las fracciones de cicloalquilo son de preferencia ciclopentilo o ciclohexilo. Heteroalquilo incluye, por ejemplo, alquilo halogenado, tal como CF_3.

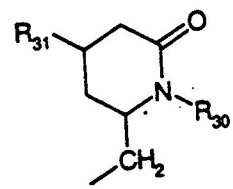
Arilo o la fracción de arilo puede ser fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por halógeno, OH, amino opcionalmente sustituido, COOH, CF_3, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, o $CONR_{11}R_{12}$, en donde cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{11} y R_{12}, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, forman un heteroarilo, de preferencia de hasta 3 sustituyentes seleccionados a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y OH. Arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono es de preferencia fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo bencilo o fenetilo.

Heteroarilo de preferencia se deriva a partir de un heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, morfolino, piridilo, indolilo, quinolilo, etc. En heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, la fracción de alquilo de preferencia es alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono. Cuando R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están unidos, un residuo heterocíclico, éste puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros que comprenda opcionalmente un heteroátomo adicional, por ejemplo pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, o morfolino.

164
168

Cuando R_6 es el residuo de un aminoácido, puede ser el residuo de un α-aminoácido natural o no natural, o de un residuo de un ß-aminoácido, por ejemplo Ala, Leu, Ile, Val, Pro, en donde el grupo amino terminal puede estar sustituido o insustituido, por ejemplo por un grupo protector de amino.

Cuando R_3 es un residuo de lactama sustituida, es de preferencia un anillo de 6 miembros, en donde el nitrógeno de la lactama puede estar sustituido, y/o puede comprender un sustituyente adicional sobre el anillo, por ejemplo sobre el átomo de carbono opuesto al nitrógeno. De preferencia, el residuo de lactama está disustituido. Un ejemplo adecuado de una lactama sustituida como R_3 incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (a):



(a)

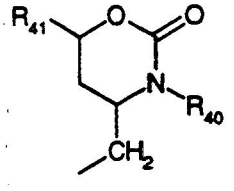
en donde:

R_{30} es arilo; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; o heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{31} es OH; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; aminoalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

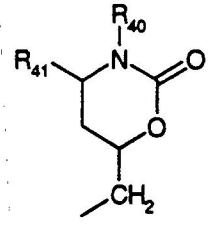
carboxialcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando R_3 es un residuo de carbamato cíclico sustituido, el nitrógeno del carbamato puede estar sustituido, y/o puede haber un sustituyente adicional presente sobre el anillo, por ejemplo, sobre el átomo de carbono opuesto o adyacente al nitrógeno. De preferencia, el residuo de carbamato cíclico está disustituido. Un ejemplo adecuado de un residuo de carbamato cíclico sustituido incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (b1) ó (b2):



(b1)

o



(b2)

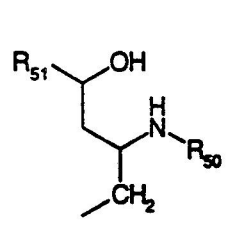
en donde:

R_{40} tiene uno de los significados dados para R_{30}, y

R_{41} es hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-CO-$NR_{13}R_{14}$, en donde R_{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, polihidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; di-(alquilo

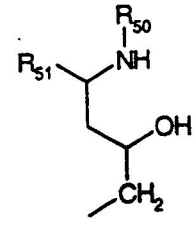
de 1 a 4 átomos de carbono)aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o HOOC-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Cuando R_3 es un residuo de amino-alcohol sustituido, puede corresponder a un residuo que, mediante ciclación, conduzca a un carbamato cíclico sustituido, por ejemplo como se indica anteriormente, en particular un radical de la fórmula (b1) ó (b2). De preferencia el grupo amino del amino-alcohol está monosustituido, por ejemplo por un sustituyente tal como arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo. Un ejemplo adecuado de un amino-alcohol sustituido incluye, por ejemplo, un radical de la fórmula (c1), (c2), ó (c3):



(c1)

ó



(c2)

en donde

R_{50} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o

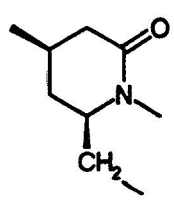
heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y

R_{51} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-CO-$NR_{13}R_{14}$, en donde R_{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_{14} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

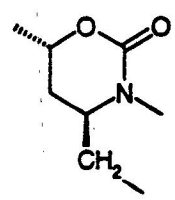
R_{50} es carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_{51} es OH.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, o formas de sal que se pueden obtener cuando está presente un COOH, como sales con bases, por ejemplo sales alcalinas, tales como sodio o potasio, o sales de amonio sustituido o insustituido.

Se apreciará que en los residuos de las fórmulas (a), (b), y (c) pueden comprender cuando menos un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo:



(a')



(c')

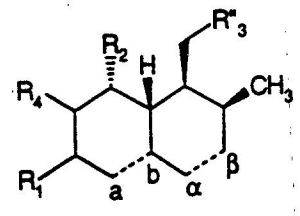
En donde, en la molécula de la fórmula I, no se indique la estereoquímica, se debe entender que la presente invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Se aplican consideraciones similares en relación con los materiales de partida que exhiban átomos de carbono asimétricos, como se mencionó anteriormente.

La presente invención también incluye un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende:

a) convertir mevinolina o compactina en un compuesto de la fórmula I; o

b) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un residuo de carbamato cíclico sustituido, someter a ciclación en la presencia de carbonildi-imidazol a un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un amino-alcohol sustituido; o

c) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es un amino-alcohol sustituido, someter a aminación reductiva a la función de carbonilo en un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde R_1, R_2, R_4, a---b, y Ó---ß, y R_1 son como se

173

definen anteriormente, y $R"_3$ es un oxo-alcohol sustituido;

y cuando se requiera, remover el grupo protector, y convertir el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de sal.

Cuando estén presentes grupos OH en los productos de partida que no participen en la reacción, se pueden proteger, de acuerdo con los métodos conocidos. Los grupos protectores de OH son conocidos en la técnica, por ejemplo butilo terciario-dimetilsilanilo.

Los pasos del proceso (a), (b), y (c) se pueden efectuar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se dan a conocer en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

En el paso (a), por ejemplo, el grupo lactona de mevinolina o compactina se puede convertir, por ejemplo, en una lactona insaturada conjugada, la cual, por ejemplo, se puede convertir adicionalmente en un amino-alcohol sustituido, por ejemplo, por 1,4-adición con, por ejemplo, veratrilamina. El anillo de lactona protegido por OH de mevinolina o compactina también se puede someter a abertura de anillo, por ejemplo, mediante su reacción con una amina, luego a oxidación del grupo hidroxilo resultante, y ciclación en una lactama sustituida por OH.

Hasta donde no se describa particularmente la produc-

ción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se dan a conocer en la Publicación Número PCT/EP98/05415.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención.

Boc = butoxilo terciario-carbonilo

ta = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

DMF = formamida dimetílica

DCC = N,N'-diciclohexilcarbodi-imida

Pro = prolina

TBDMS = butilo terciario-dimetilsililo

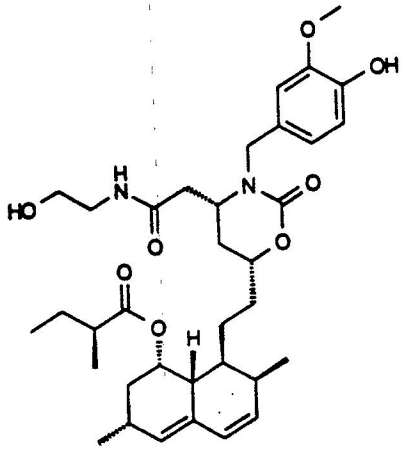
DMAP = dimetilaminopiridina

CDI = carbonildi-imidazol

TBME = metiléter de butilo terciario

CHX = ciclohexano

Ejemplo 1: **8-{2-[4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-3-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il}éster de ácido 2-metil-butírico.**



a) A una solución de 40 gramos de mevinolina en 100 mililitros de CH_2Cl_2, se le agregan 24.4 gramos de DMAP, y luego lentamente 15.0 gramos de Ac_2O. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se controla mediante Cromatografía de Capa Delgada, TBME/CHX, 3:2. La mezcla de reacción se diluye con TBME, se lava sucesivamente con agua, ácido cítrico a aproximadamente el 15 por ciento, salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra, y el producto se cristaliza mediante la adición de di-isopropiléter. El precipitado se filtra, se lava con di-isopropiléter, y se seca, produciendo 3,7-dimetil-8-[2-(6-oxo-3,6-dihidro-2.H.-piran-2-il)-etil]-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico.

176

MS (FAB-MS), 387 (MH+).

b) A 15.5 gramos del compuesto a) en 250 mililitros de MeOH, se les agregan 14.4 gramos de la 4-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-bencilamina, y la mezcla se agita durante la noche. Control por cromatografía de capa delgada en TBME. La mezcla de reacción se evapora completamente, y el producto crudo se separa mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (CHX-> TBME-> MeOH). Se obtiene el metiléster deseado, (S)-(3R,7S,8aR)-8-{(R)-(3R,5R)-5-[4-(butilo terciario-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-bencilamino]-3-hidroxi-6-metilcarbamoil-hexil}-7-metil-3-metil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-iléster de ácido (S)-2-metilbutírico.

MS, (ESI), 686.5 (MH+).

c) Una solución de 12.5 gramos del compuesto obtenido en b), en 25 mililitros de formamida dimetílica, se trata con 4.1 gramos de CDI, y se agita durante aproximadamente 5 horas a temperatura ambiente. Control por cromatografía de capa delgada en TBME/CHX, 3:2. La mezcla de reacción se diluye con TBME, se extrae con agua y luego con salmuera, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía RP-18, MeOH/H2O-> MeOH. Después de la recromatografía sobre gel de sílice, TBME/CHX-> TBME, se obtiene 8-(2-{3-[4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-bencil]-4-metoxicarbonilmetil-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il}-etil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido

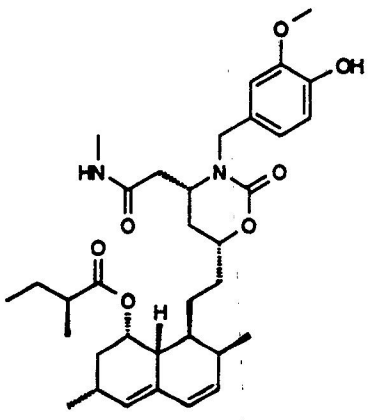
2-metil-butírico como una espuma.

MS (ESI), 712.5 (MH+)

d) A una solución de 6.0 gramos del compuesto obtenido en c) en 25 mililitros de MeOH, se le agrega un total de 5.5 gramos de 2-amino-etanol, y la mezcla se calienta a reflujo, durante aproximadamente 40 horas, hasta completarse (control por cromatografía de capa delgada en acetato de etilo húmedo). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se extrae con ácido cítrico y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica como anteriormente, primero mediante cromatografía RP-18, y luego sobre gel de sílice. El producto del título se obtiene como una espuma blanca.

MS (ESI): 627.4 (MH+).

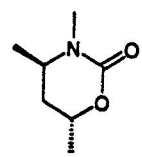
Ejemplo 2: **8-{2-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-metilcarbamoilmetil-2-oxo-[1,3]oxazinan-6-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7, 8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico**



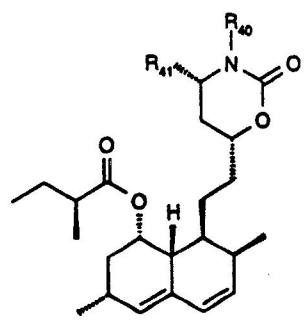
3.6 gramos del compuesto obtenido en el Ejemplo 1c, se disuelven en 100 mililitros de una solución de metilamina a aproximadamente el 30 por ciento en MeOH, y se agitan a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. (Control por cromatografía de capa delgada en acetato de etilo húmedo). La mezcla de reacción se evapora, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (TMBE/CHX-> acetato de etilo). Las fracciones puras se combinan, se evaporan, y se obtiene el compuesto del título como una espuma.

MS (ESI): 597.4 (MH+)

Siguiendo el mismo procedimiento, pero utilizando el material de partida apropiado, también se obtiene el enantiómero, en donde el anillo de carbamato tiene la configuración:



Siguiendo el procedimiento dado a conocer en los Ejemplos 1 y 2, se pueden preparar los compuestos de la fórmula X:

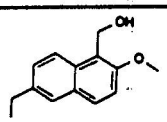


X

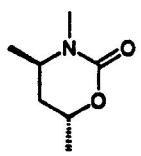
en donde R_{40} y R_{41} son como se definen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ej.	R_{50}	R_{51}	M.S.(ESI)
3*	4-OH-3-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$(4'-OH-3'-OMe-fenilo)	717 [M-H]
4	3-OMe-4-(2-hidroxi-etoxi)-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$[3'-OMe-4'-(β-hidroxi-etoxi)-fenilo]	851 [M+HCOO-]
5	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_3$	611 [MH+]
6	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-COOH$	596 [M-H]
7	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-OCH_3$	596 [M-H]
8	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-COOH$	582 [M-H]
9	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-N(CH_3)_2$	609 [M-H]
10	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CH_2-OH$	570 [MH+]
11	3,4-di-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$(3',4'-di-OH-fenilo)	689 [M-H]
12	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-N-CH(CH_2OH)_2$	669 [M-H]
13	3-OMe-4-(2-hidroxi-etoxi)-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_3$	639 [M-H]

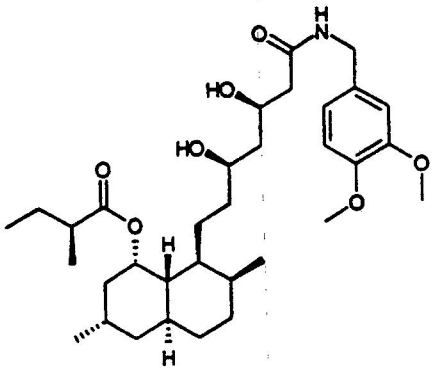
14	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-CH$ $OH-CH_2OH$	655 [M-H]
15	3,4-di-OH-bencilo	$-CH_2-CO-OCH_3$	582 [M-H]
16	3,4-di-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NHCH_2CH_2OH$	611 [M-H]
17	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH(CH_2-$ $OH)_2$	655 [M-H]
18	3,4-di-OMe-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$ CH_2OH	640 [M-H]
19		$-CH_2-CO-NH-CH_2-$ CH_2OH	689 [M-H]
20	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$ $(CHOH)_4-CH_2OH$	745 [M-H]
21	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-N-(CH_2CH_2$ $OH)_2$	669 [M-H]
22	3-OMe-4-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-(CH_2)_2-$ $N(CH_3)_2$	654 [MH+]
23	4-OMe-3-OH-bencilo	$-CH_2-CO-NH-CH_2-$ CH_2OH	671 [M+HCOO-]

* El enantiómero del compuesto del Ejemplo 3, en donde el residuo de carbamato cíclico tiene la configuración:



también se prepara siguiendo el mismo procedimiento.

Ejemplo 24: **8-[6-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-3,5-dihidroxi-hexil]-3,7-dimetil-decahidro-naftalen-1-il-éster de ácido (2-metil-butírico**



a) A una solución de 40 gramos (0.098 moles) de 8-[2-(4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico en 3 litros de acetato de etilo, se le agregan 10 gramos de Pt/Al_2O_3. La mezcla se hidrogena bajo una atmósfera de H_2, bajo una presión de 2.6 bar durante 16 horas. La mezcla se filtra, y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano, 8/2, como un solvente. Primero se eluye el isómero **cis** indeseado, seguido por un producto secundario con un doble enlace. Finalmente se eluye el isómero **trans** deseado. Varias cristalizaciones produjeron la trans-tetrahidro-mevinolina deseada, (8-[2-(4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-3,7-dimetil-decahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico).

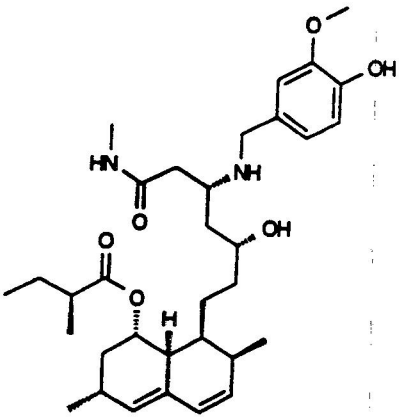
b) A una solución de 2 gramos (5.0 milimoles) de la trans-tetrahidro-mevinolina obtenida en a), en 12 mililitros de etanol, se le agregan 3.7 mililitros (25.0 milimoles) de 3,4-dimetoxibencilamina. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con 300 mililitros de dietiléter, y se lava con 100 mililitros de agua. El extracto orgánico se seca con $MgSO_4$, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto del título.

MS (ESI): 598 (M+Na), 574 (M-H).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, se pueden obtener los siguientes compuestos:

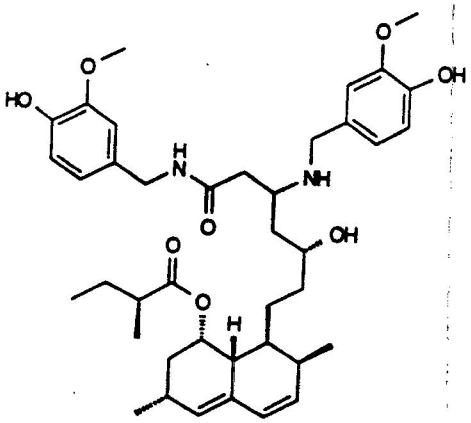
Ejemplo 25:

MS (ESI): 571 [MH+]



Ejemplo 26:

MS (ESI): 693 [MH+]

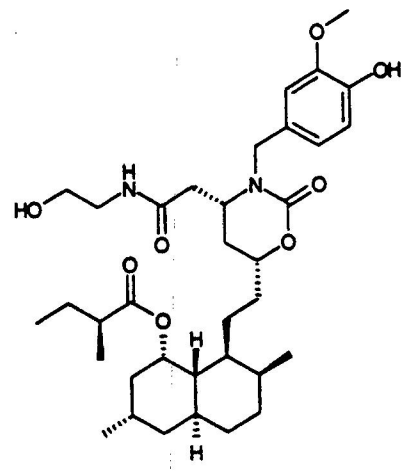


Ejemplo 27:

Siguiendo el primer paso del procedimiento para preparar el ejemplo 24 (para obtener trans-tetrahidro-mevinoli-

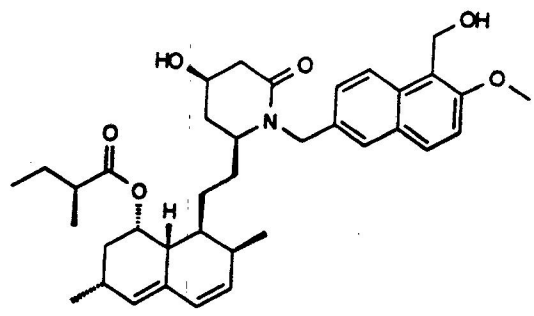
184
183

na), y luego el procedimiento (pasos a) a c) como se da a conocer en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto de la fórmula:



MS (ESI): 629 [M-H]

Ejemplo 28: **8-{2-[4-hidroxi-1-(5-hidroximetil-6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-6-oxo-piperidin-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico**



a) A una solución agitada de 22 gramos (37 milimoles) de 8-{2-[4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il]-etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il-éster

de ácido 2-metil-butírico en 65 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se le agregan 18 gramos (56 milimoles) de C-[5-(terbutil-dimetil-silaniloximetil)-6-metoxi-naftalen-2-il]-metilamina (preparada a partir de 2-bromo-6-metoxi-naftaleno). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluye con 250 mililitros de metiléter de butilo terciario, y se lava sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 4/1 a 3/2), para proporcionar 8-(5-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-6-{[5-(terbutil-dimetil-silaniloximetil)-6-metoxi-naftalen-2-ilmetil]-carbamoil}-3-hidroxi-hexil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico como una espuma blanca.

MS (ESI, -Q1MS) 894.6; 884.3; 848.5.

b) A una solución agitada, enfriada (0°C) de 4.3 gramos (5.0 milimoles) del compuesto obtenido en 28a) anterior, y 1.4 mililitros (10 milimoles) de trietilamina en 40 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 0.51 mililitros (6.6 milimoles) de cloruro de metansulfonilo. Después de 30 minutos, se agregan 6.5 mililitros (13 milimoles) de una solución 2M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C. La reacción se apaga con ácido

cítrico acuoso al 10 por ciento, y se diluye con metiléter de butilo terciario. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae dos veces con metiléter de butilo terciario. Las fases orgánicas se combinan, se lavan sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 95/5 a 4/1), para proporcionar 8-(2-{4-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-1-[5-(terbutil-dimetil-silaniloximetil)-6-metoxi-naftalen-2-ilmetil]-6-oxo-piperidin-2-il}-etil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-naftalen-1-il-éster de ácido 2-metil-butírico como una espuma blanca.

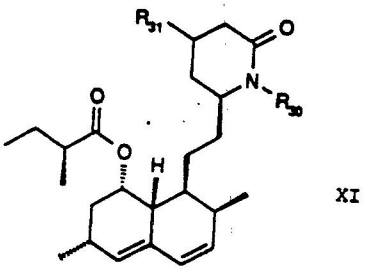
MS (ESI, +Q1MS) 832.6; 598.4.

c) A una solución agitada de 106 miligramos (0.13 milimoles) del compuesto obtenido en 28b) anterior, en 2 mililitros de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, se le agregan 606 microlitros (0.62 milimoles) de una solución acuosa de HCl 1N. Después de 18 horas, la reacción se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se diluye con metiléter de butilo terciario. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae dos veces con metiléter de butilo terciario. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo,

1:1 a 1:4), para proporcionar el compuesto del título puro como una espuma blanca.

MS (ESI, -Q1MS) 648.4; 602.5

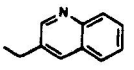
Siguiendo el procedimiento dado a conocer en el Ejemplo 28, se pueden preparar los compuestos de la fórmula XI:

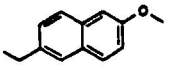
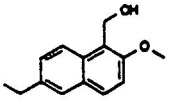
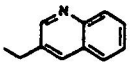
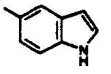


XI

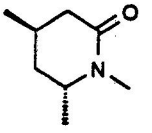
en donde R_{30} y R_{31} tienen los significados dados en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej.	R_{30}	R_{31}	M.S.
29		OH	545 [MH+]
30	4-(2'-OH-etoxi-3-OCH_3-bencilo	OH	628 [M+HCOO-]
31	3,5-di-(OCH_3)-bencilo	OH	554 [MH+]
32	β-naftil-CH_2-	OH	544 [MH+]
33	4-di-etil-carbamoil-bencilo	OH	593 [MH+]
34	3-OCH_3-4-OH-bencilo	OH	538 [MH+]

35	4-morfolinocarbonil-bencilo	OH	607 [MH+]
36		OH	619 [M+HCOO-]
37	4-etoxi-carbonil-bencilo	OH	566 [MH+]
38		OCH_3	640 [MNa+]
39*		OH	545 [MH+]
40	3-OCH_3-4-(2'-OH-etoxi-)bencilo	O-CH_2-CO-OC_2H_5	715 [M+HCOO-]
41	3-OCH_3-4-(2'-OH-etoxi-)bencilo	O-CH_2-CH_2-OH	628 [MH+]
42	3,4-(di-etoxi)-fenilo	OH	568 [MH+]
43		OH	519 [MH+]

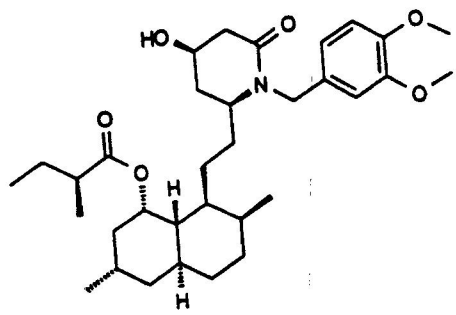
* En este compuesto, la fracción de lactama tiene la siguiente configuración:



Ejemplo 44:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero utilizando como material de partida el derivado de tetrahidro-

mevinolina correspondiente, se obtiene el compuesto de la fórmula:



MS (ESI): 558 [MH+]

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo una actividad inhibidora de las interacciones de LFA-1/ICAM-1 ó ICAM-3, o una inhibición de la inflamación, por ejemplo como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*, y por consiguiente, se indican para terapia.

A. *In vitro*: Ensayo Libre de Células

El ensayo mide el enlace de la ICAM-1 humana soluble a LFA-1 humana inmovilizada. La LFA-1 se purifica de las células JY, una línea celular linfoblastoide B humana, mediante cromatografía por inmunoafinidad, como es descrito por Dustin y colaboradores (J. Immunol. **148**, 2654-2663, 1992). Se produce proteína de fusión Cκ de ratón ICAM-1 (ICAM-1), utilizando el

sistema de baculovirus descrito por Weitz-Schmidt y colaboradores (Anal. Biochem. **238**, 184-190, 1996).

La LFA-1 purificada se diluye a 1:20 en suero regulado con fosfato (PBS) conteniendo $MgCl_2$ 2 mM, pH de 7.4, y se recubre sobre placas de microtitulación (Nunc) a 37°C durante 3 horas. Las placas se bloquean con albúmina de suero bovino tratada por calor al 1 por ciento en suero regulado con fosfato durante 2 horas a 37°C, seguido por un paso de lavado utilizando suero regulado con fosfato, $MgCl_2$ 2 mM, suero fetal de becerro al 1 por ciento, pH de 7.4 (regulador de ensayo). Los compuestos disueltos a 10 mM en sulfóxido de dimetilo, se diluyen en el regulador de ensayo, y se agregan a las placas. Se agrega ICAM-1 recombinante biotinilada en regulador de ensayo (6 microgramos/mililitro), y se deja fijarse a 37°C durante una hora. Después de la incubación, las cavidades se lavan con regulador de ensayo. Se agrega peroxidasa de estreptavidina diluida a 1:5000 en regulador de ensayo, y se incuba durante 45 minutos a 37°C. Luego se lavan las placas con regulador de ensayo, y se agrega una solución de sustrato de sal de diamonio de 2.2'-azino-bis(ácido 3-etilenbenzotiazolin-6-sulfónico) a cada cavidad. La reacción se detiene después de 20 minutos, y se determina la ICAM-1 enlazada midiendo la densidad óptica a 405 nanómetros en un lector de microplacas.

En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la adhesión de LFA-1 a ICAM-1 con una $IC_{50} \leq 30$ μM, de preferencia

de 0.05 a 30 μM. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos 2, 28, ó 24 tienen una IC_{50} de 0.1, 0.05, y 0.8 μM, respectivamente, en este ensayo.

B. *In vivo*

i) Peritonitis Inducida por Tioglicolato de Murino

Se inyecta tioglicolato intraperitonealmente a ratones, e inmediatamente después se da el compuesto que se va a probar subcutáneamente. Los ratones se sacrifican después de 4 horas, se lava la cavidad peritoneal, y se determina el número total de neutrófilos en el fluido de lavado.

En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la migración de neutrófilos inducida por tioglicolato cuando se administran subcutáneamente en una dosis de 0.001 a 50 miligramos/kilogramo. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 24 tiene una ED_{50} de 0.1 miligramos/kilogramo.

ii) Dermatitis Alérgica por Contacto (ACD)

Los grupos de ratones sensibilizados con oxazolona se estimulan con 10 microlitros de oxazolona al 0.2 o al 2.0 por ciento sobre la superficie interna de la parte derecha, para provocar dermatitis alérgica por contacto. La concentración baja de oxazolona se utiliza para probar los compuestos sobre la actividad sistémica, mientras que la concentración alta se aplica para la prueba tópica. Las orejas izquierdas no estimuladas

sirven como controles normales, y la dermatitis se evalúa a partir de las diferencias individuales en el peso pinnal, que se toma como una medida del incremento en el hinchamiento inflamatorio 24 horas después del estímulo. La dermatitis se evalúa en los grupos de prueba, y para una comparación, en los grupos de control. Los grupos de prueba se tratan con los compuestos de prueba ya sea oralmente (dos veces, 2 horas e inmediatamente antes del estímulo), subcutáneamente (inmediatamente antes del estímulo), o bien tópicamente (30 minutos después del estímulo en el sitio de la provocación de la dermatitis alérgica por contacto); los controles se tratan de una manera similar con los vehículos solamente. Para la administración oral y subcutánea, los compuestos se administran en una emulsión de aceite en agua; para administración tópica los compuestos se preparan en una mezcla de etanol, acetona, y dimetilacetamida. Los datos de los grupos de prueba y los grupos de control tratados con vehículo se analizan estadísticamente mediante ANOVA, seguido por Prueba T de Dunnet (distribución o datos normales), o mediante una prueba H y U, respectivamente. Cuando se administran oralmente, en una dosis de 0.1 a 10 miligramos/kilogramo, los compuestos de la fórmula I inhiben la fase de provocación de dermatitis alérgica por contacto. El compuesto del ejemplo 2 tiene un efecto inhibidor, en este ensayo, del 41 por ciento cuando se administra oralmente en una dosis de 2 x 3 miligramos/kilogramo; el compuesto del ejemplo 2 da como resultado una inhibición por el 43 por

193
192

ciento en una dosis de 2 x 0.3 miligramos/kilogramo oralmente, o el compuesto del ejemplo 24 inhibe el hinchamiento inflamatorio por el 41 por ciento en 2 x 1 miligramos/kilogramo oralmente.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o desórdenes mediados por interacciones de LFA-1/ICAM-1 ó ICAM-3, por ejemplo isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, embolia, isquemia del intestino, insuficiencia renal, o choque por hemorragia, rechazo agudo o crónico de alo- ó xeno-injertos de órganos o tejidos, enfermedades de infección tales como choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, o choque traumático. Los compuestos de la fórmula I también son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I y uveitis, manifestaciones cutáneas de enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, alopecia aerata, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen planus, pemfigo, pemfigo buloso, epidermólisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitidas, eritema multiforme, eosinofilias cutáneas, lupus eritematoso, acné, granuloma anular,

194
193

pioderma gangrenosum, quemaduras de sol o necrólisis epidérmica tóxica), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades inflamatorias oftálmicas o condiciones inmuno-mediadas del ojo, tales como enfermedades auto-inmunes, por ejemplo queratoplastía y queratitis crónica, condiciones alérgicas, por ejemplo conjuntivitis vernal, condiciones inflamatorias y trasplantes córneos. Para los usos anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo. Una dosificación diaria indicada en el mamífero mayor está en la escala de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 80 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada.

Para uso tópico, se obtienen resultados satisfactorios con la administración local de una concentración del 1 al 3 por ciento de sustancia activa varias veces al día, por ejemplo de 2 a 5 veces al día.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar sistémicamente o tópicamente, mediante cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos, o cremas, o en

una forma nasal o de supositorio. La administración percutánea por medio de parches u otros sistemas de suministro, también puede ser una posible vía para la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores.

Se pueden fabricar composiciones farmacéuticas que comprendan un compuesto de la fórmula I en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéutico aceptable, de una manera convencional, mediante mezcla con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 40 miligramos de sustancia activa.

La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica, es al ojo.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además:

1.1 Un método para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediadas por interacciones de LFA-1/ICAM-1, por ejemplo tales como se indican anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula

196
195

I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

1.2 Un método para prevenir o tratar enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo como se indican anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2. Un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos indicados en 1.1 y 1.2 anteriores.

3. Una composición farmacéutica para utilizarse en cualquiera de los métodos 1.1 y 1.2 anteriores, la cual comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

4. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en cualquiera de los métodos 1.1 y 1.2 anteriores.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos en regímenes de inmunomodulación, u otros agentes anti-inflamatorios, para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o

197
196

crónico de alo- ó xeno-injerto, o desórdenes inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con ciclosporinas, rapamicinas, o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etcétera; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; FTY720; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, ó CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA4Ig, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo antagonistas de Selectina y antagonistas de VLA-4.

Cuando los compuestos de la fórmula I se administran en conjunto con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora o anti-inflamatoria, por ejemplo para prevenir o tratar rechazo crónico como se especifica anteriormente en la presente, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio co-administrado, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o una ciclosporina, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etcétera. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto

todavía adicional:

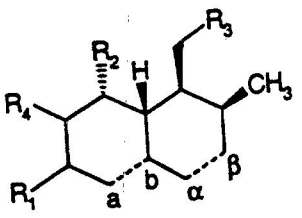
5. Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio, por ejemplo como se indica anteriormente.

6. Una combinación terapéutica, por ejemplo un estuche, para utilizarse en cualquier método como se define en 1.1 ó 1.2 anteriores, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con cuando menos una composición farmacéutica que comprenda un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, o anti-inflamatorio. El estuche puede comprender instrucciones para su administración.

194
198

REIVINDICACION

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

cada uno de a---b y α---β independientemente, es un enlace sencillo o un doble enlace;

R_1 es ····H , ····C_{1-4} alquilo ó —OR_a

en donde R_a es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 es OH; -O-CO-R_5, en donde R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; u -O-R_6, en donde R_6 es el residuo de un aminoácido unido a O a través de su residuo de carbonilo, o -CHR_7-COR_8, en donde R_7 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_8 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos o NR_9R_{10}, en donde cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} forman, junto con el nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

R_3 es una lactama sustituida, carbamato cíclico, o amino-alcohol lineal, y

R_4 es H u OR_{19}, en donde R_{19} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en forma libre o en forma de sal,

un proceso para su producción, su uso como un producto farmacéutico, una composición farmacéutica que comprende este compuesto, y un método de tratamiento utilizando este compuesto, sustancialmente como se definen o se describen anteriormente en la presente.

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D.F., y miembro de la Organización Mexicana de Traductores, A.C., con domicilio en Av. Clavería 224-205, Col. Clavería, México, D.F. 02080, Tels. 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma inglés que tuve a la vista.

México, D.F., 21 de febrero de 2000.

ANA ELENA FERRER R.
Perita Traductora
Autorizada por el Tribunal
Superior de Justicia del D.F.

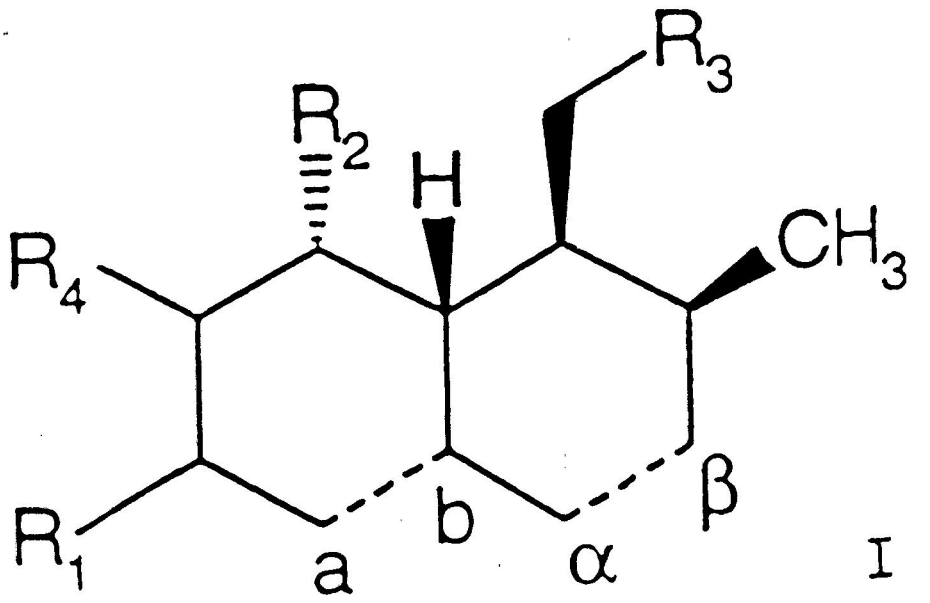
Ana Elena Ferrer Ramírez

OBSERVACIONES:

Se retiraron folios:

202 y 203 → Arte final tamaño 12x12cm y 6x6cm.
205 → Extracto para publicación
206 → Tarjeta para el archivo temático
207 → Tarjeta de propietarios

202041
21 feb 102



I

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

202

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 208

2002-02-21
372

Radicación no 00-8363

Concepto Técnico no 239 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/16 // 31/015

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [X]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [X]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [X]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X]Los productos .y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
SI [ ]	NO [X]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
SI [X]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [X]	NO [ ]	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)
Anexa nuevo extracto para publicación (folio 205), tarjeta de propietarios (folio 207), tarjeta para el archivo temático (folio 206) y arte final (folios 202 a 204).

EXAMINADOR TÉCNICO
2020911

Bogotá D. C., 21 feb 02

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

203

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 209

2002-02-25
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

REFERENCIA:		
	Radicación No.	**008363**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	309
	Folios	001

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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en bogotá, D.C., a los 25 FEB. 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., Sept/2002 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 514 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 22-03-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 27-06-2002 y SI___NO_X_ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202041

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

204

EDICTO No. 22086

RADICACION: 00 8363

LA SECRETARIA GENERAL AD - HOC
HACE SABER: 30 SET. 2002

Que esta Superintendencia profirió la Resolución No. 31985 de _____. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: La Superintendente de Industria y Comercio, en ejercicio de sus facultades legales y CONSIDERANDO....

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Jimena Escobar Uribe, o a quien haga sus veces, quien actúa como apoderada de Novartis Ag., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante la Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 dias hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 30 SET. 2002

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

MONICA MURCIA PAEZ

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad - Hoc 28 OCT 2002

Este edicto se desfija hoy 12 NOV 2002 a las cinco (5:00 p.m.)

Secretaría General Ad - Hoc