

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de junio de 2018, con el N° NC2018/0006475, por EFFECTOR THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPUESTOS QUE INHIBEN EIF4A Y MÉTODOS RELACIONADOS A LOS MISMOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/063353 del 22 de noviembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 832 el 10 de julio de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8563, notificado el 20 de agosto de 2019, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0006475 el 27 de noviembre de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 17 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 17 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0006475 el 27 de noviembre de 2019, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren compuestos derivados de tetrahidro-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina, que difieren del estado de la técnica más cercano, Bruce I. et al, Synthesis of the carbocyclic analogue of (±)- Rocaglamide, en que los compuestos de la presente invención tienen un núcleo estructural que es un tetrahidro-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina, mientras que los compuestos del estado del arte presentan un núcleo estructural que es del tipo cyclopenta[b]benzofurano. Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto inhibitorio del factor de iniciación eucariótico 4A (eIF4A), el cual se observa en el capítulo descriptivo con un ensayo de inhibición de proliferación celular (tabla 2), con datos de actividad que oscilan entre menos de 100 nM (etiquetados como “+++”) hasta mayor a 1000 nM (etiquetados como

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

“+”). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 17 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° 1 a 17 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0006475 el 27 de noviembre de 2019, solicitó la modificación del título a: “COMPUESTOS QUE INHIBEN EIF4A Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS”, la cual no se acepta porque no contempla las características técnicas esenciales sobresalientes en la invención y acorde con la materia reclamada en el pliego reivindicatorio. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS DERIVADOS DE TETRAHIDRO-CICLOPENTA[4,5]FURO[3,2-C]PIRIDINA, QUE INHIBEN EL FACTOR DE INICIACIÓN EUCARIÓTICO 4A (EIF4A) Y POR TANTO ADECUADOS CONTRA EL CÁNCER Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE TETRAHIDRO-CICLOPENTA[4,5]FURO[3,2-C]PIRIDINA, QUE INHIBEN EL FACTOR DE INICIACIÓN EUCARIÓTICO 4A (EIF4A) Y POR TANTO ADECUADOS CONTRA EL CÁNCER Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Clasificación IPC: A61K 31/5377, A61K 31/4709, A61K 31/4706.

Reivindicación(es): 1 a 17 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0006475 el 27 de noviembre de 2019, de acuerdo con el Anexo 1.

Titular(es): EFFECTOR THERAPEUTICS INC.

Domicilio(s): 11180 ROSELLE STREET, SAN DIEGO, CA 92121, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventor(es): Siegfried Heinz REICH, Alan Xin XIANG, Chinh TRAN, Garrick Kenneth PACKARD, Christian NILEWSKI, Theodore MICHELS, Justin, T. ERNST y Paul, A. SPRENGELER.

Prioridad(es) N° 25/11/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/259,828.
10/05/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/334,149.

Solicitud internacional N°: PCT/US2016/063353. **Fecha:** 22 de noviembre de 2016.

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

Vigente desde: 22 de noviembre de 2016.

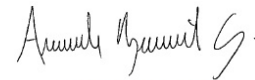
Hasta: 22 de noviembre de 2036.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a EFFECTOR THERAPEUTICS INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 4 de abril de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.04.06
09:02:03 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



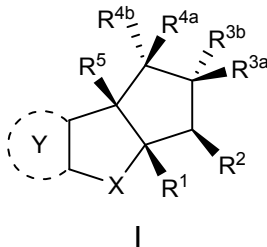
Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

X es O, S, S(O) o S(O)₂;

Y es un heteroarilo de 5- o 6- miembros;

R¹ y R² son independientemente arilo o heteroarilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, CN, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, OR⁹, NHR⁹, NR⁹R⁹, [(C₁-C₈)alquilen]OR⁹, [(C₁-C₈)alquilen]NHR⁹, [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, C(O)R⁸, C(O)NHR⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)[(C₁-C₈)alquilen]NHR⁹, C(O)[(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, CO₂R⁹, C(S)NHR⁹, C(S)NR⁹R⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₂NHR⁹, SO₂NR⁹R⁹, NH(CO)R⁸, NR⁹(CO)R⁸, NH(CO)NHR⁹, NH(CO)NR⁹R⁹, NR⁹(CO)NHR⁹, NR⁹(CO)NR⁹R⁹, P(O)(OH)(OR⁹), P(O)(OR⁹)(OR⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R^{3a} y R^{3b}, y R^{4a} y R^{4b} se combinan independientemente para formar oxo o (C₂-C₈)alquenilo, o un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} o R^{4a} y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R² y R^{3a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico;

R⁵ es H, halógeno, OH, CN, N₃, SR⁹, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, O(C₁-C₈)alquilo, O(C₁-C₈)haloalquilo, (C₂-C₈)alquinilo, NHC(O)(C₁-C₈)alquilo o heteroarilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, CN, halógeno, OR⁹, SR⁹, (C₁-C₈)alquilo, NH(R⁹) o NR⁹R⁹;

R⁸ es H, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, O(C₁-C₈)alquilo, O(C₁-C₈)haloalquilo, cicloalquilo, O(cicloalquilo), heterociclilo, O(heterociclilo), arilo, O(arilo), heteroarilo u O(heteroarilo);

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

R⁹ es H, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, [(C₁-C₈)alquilen] heterociclilo, arilo, [(C₁-C₈)alquilen] arilo o heteroarilo;

donde los dos R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de NR⁹R⁹, [(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)[(C₁-C₈)alquilen]NR⁹R⁹, C(S)NR⁹R⁹, SO₂NR⁹R⁹, NH(CO)NR⁹R⁹ o NR⁹(CO)NR⁹R⁹, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo;

donde cualquier alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre OH, CN, SH, SO₂NH₂, SO₂(C₁-C₄)alquilo, SO₂NH(C₁-C₄)alquilo, halógeno, NH₂, NH(C₁-C₄)alquilo, N[(C₁-C₄)alquilo]₂, C(O)NH₂, COOH, COOMe, acetilo, (C₁-C₈)alquilo, O(C₁-C₈)alquilo, O(C₁-C₈)haloalquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, (C₁-C₈)haloalquilo, y tio(C₁-C₈)alquilo; o en el que cualquier alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo;

arilo es un sistema de anillos de hidrocarburo de 6 a 18 miembros que comprende hidrógeno, átomos de carbono y al menos un anillo aromático;

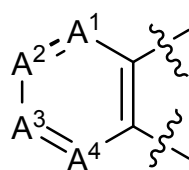
cicloalquilo es un hidrocarburo no aromático, monocíclico o policíclico de 3 a 10 miembros y puede incluir un sistema de anillos condensados o puenteados;

heterociclilo es un radical saturado o insaturado de 3 a 18 miembros que tiene de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

heteroarilo es un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que tiene de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático comprende un heteroátomo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el heteroarilo de 6 miembros es



donde

A¹ es N, A² es CR¹¹, A³ es CR¹² y A⁴ es CR¹³, en donde R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, CN, halógeno o OR⁹;

A² y A⁴ son N, A¹ es CR¹⁰ y A³ es CR¹², en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente H, CN, halógeno o OR⁹;

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

A^2 es N, A^1 es CR^{10} , A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13} , en donde R^{10} , R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno o OR^9 ;

A^3 es N, A^1 es CR^{10} , A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13} , en donde R^{10} , R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno o OR^9 ; o

A^4 es N, A^1 es CR^{10} , A^2 es CR^{11} y A^3 es CR^{12} , en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno o OR^9 .

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que A^2 es N, A^1 es CR^{10} , A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13} , en el que R^{10} , R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9 ;
o

A^3 es N, A^1 es CR^{10} , A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13} , donde R^{10} , R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9 .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son arilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) haloalquilo, OH, CN, $[(C_1-C_8)$ alquileno] OR^9 , $[(C_1-C_8)$ alquileno] NHR^9 , $[(C_1-C_8)$ alquileno] NR^9R^9 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)R^9$, CO_2R^9 , $C(S)NH_2$, $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_2NHR^9 , $SO_2NR^9R^9$, heteroarilo o cicloalquilo, donde R^9 es un (C_1-C_8) alquilo o (C_1-C_8) haloalquilo, o en el que los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de $[(C_1-C_8)$ alquileno] NR^9R^9 , $C(O)NR^9R^9$ o $SO_2NR^9R^9$, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{3b} es $[(C_1-C_8)$ alquileno] NHR^9 o $[(C_1-C_8)$ alquileno] NR^9R^9 , en el que R^9 es (C_1-C_8) alquilo o (C_1-C_8) haloalquilo, o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de $[(C_1-C_8)$ alquileno] NR^9R^9 forman opcionalmente un anillo heterociclilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^{3b} es $[(C_1-C_8)$ alquileno] NR^9R^9 y R^9 es (C_1-C_8) alquilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{4b} es OH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 es OH.

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁶ y R⁷ son H o (C₁-C₈)alquilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁹ es H o (C₁-C₈)alquilo.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 147F),
4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 198aF),
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 212F),
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 145F),
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 144F),
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 143F),
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 142F),
Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F),
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 139F),



Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 207bF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 231F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-Cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 140F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 146F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 151F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 207aF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F),

Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 66F),

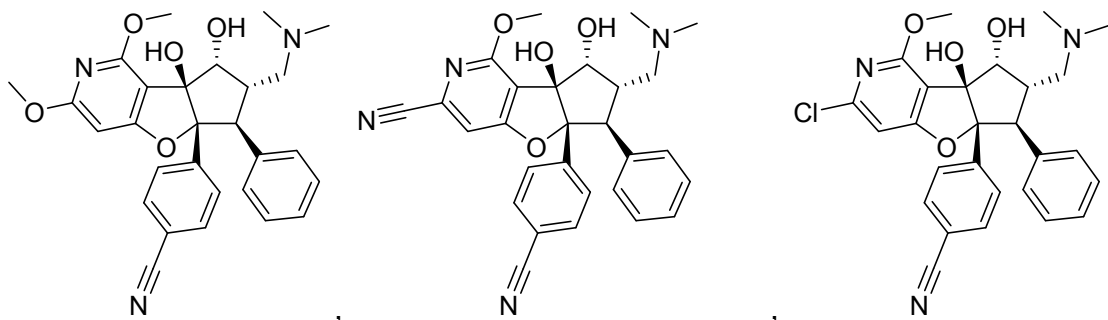
(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-Clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 272F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 106F), y

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((Dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 107F).

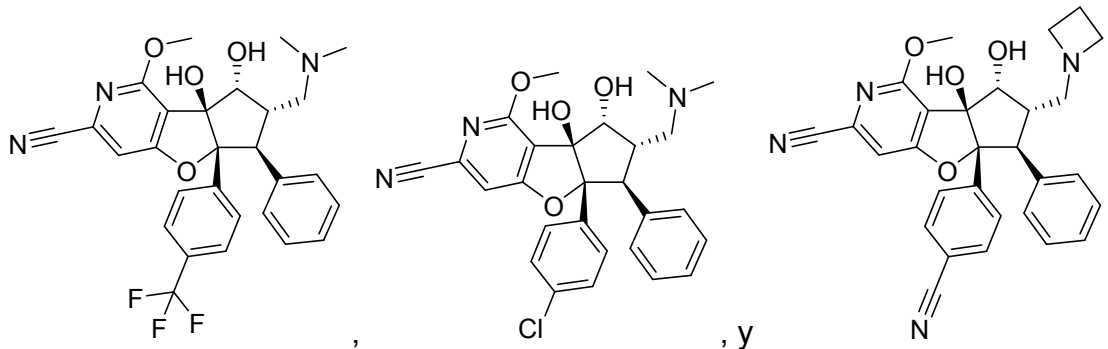
14. Una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de la reivindicación 13 seleccionado del grupo que consiste en:

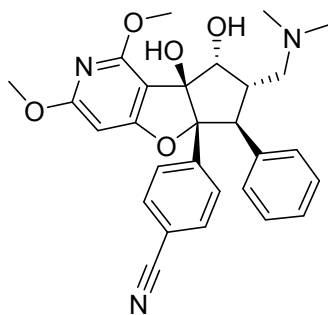


Resolución N° 13588

Ref. Expediente N° NC2018/0006475



16. Un compuesto que tiene la estructura:



, o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto que tiene la estructura:

