Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 000913

54. TÍTULO Delgantes Neuromusculares de aralquilo y aralquenilo sustituidos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/435, 31/415, 31/55

71. SOLICITANTE Newlaxant LLC

DOMICILIO Palos Verdes Estates, California 90274 Estados Unidos de América.

74. APODERADO Emilio Ferrero
Codigo No. 092

22. BOGOTÁ, D. C., 202038

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 5913

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Folios: 49
TRAMITE: 02 EVENTO: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **NEWLAXANT LLC**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: **Estados Unidos de América**

Departamento o Estado: **California 90274**

Dirección: **956 Paseo la Cresta**

Ciudad: **Palos Verdes Estates**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.,**

Ciudad: **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): **1- Chingmuh LEE, 2- Laszlo GYERMEK, 3- Young Moon CHO**

Identificación

Dirección: **1- 956 Paseo La Cresta, California 90274 Palos Verdes Estates, 2- 25 Ocean Crest Court, California, 90274, Rancho Palos Verdes, 3- 3214 South Sepulveda, Suite 205, CA 90034, Los Angeles, Estados Unidos de América, respectivamente.**

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

RELAJANTES NEUROMUSCULARES DE ARALQUILO Y ARALQUENILO MONO-ACILOXI SUSTITUIDOS.

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

(33) País	Fecha	No. Solicitud
US. Convención de París	1 de Febrero de 1999	60/118.392

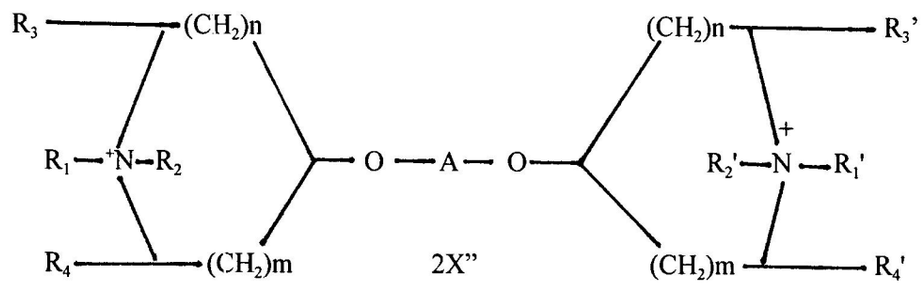
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 12008- 801- 001-8
ATM/mrm-1

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/435 ; 31/415 ; 31/55

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de bis-amonio cuaternario de aralquilo y aralquenilo mono-aciloxi sustituidos de diésteres de alcanoles cíclicos de acuerdo a la fórmula general a ó b



Fórmula a

Ver hoja anexa....

ANEXOS DE LA SOLICITUD

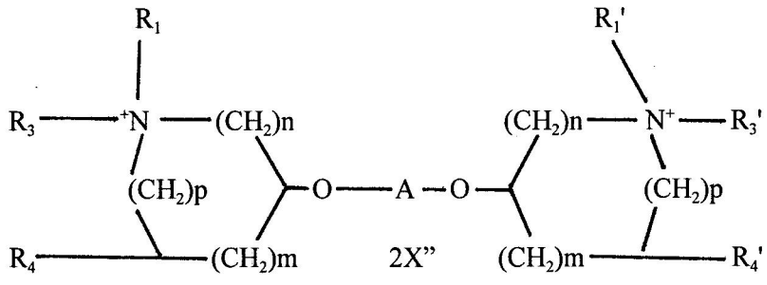
Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☐
Recibo de la tasa respectiva por un de $ 608 000	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

Continuación Resumen.....



Fórmula b

donde R_1 y R_1' son aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido; R_2 y R_2' son alquilo o alquenilo; A es alcanodicarbonilo, alquenodicarbonilo, alquinodicarbonilo, cicloalcanodicarbonilo, cicloalquenodicarbonilo, bicicloalcanodicarbonilo, bicicloalquenodicarbonilo, policicloalcanodicarbonilo, policicloalquenodicarbonilo o dicarbonilo aromático, normales o sustituidos; n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; p es 0, 1 ó 2; R_3 y R_3' son H, CH_3, ó alquilo inferior; R_4 y R_4' son H, CH_3 ó alquilo inferior, R_3 y R_4 juntos también pueden ser -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH—CH, donde Y es CH_2, 0 ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; ó R_3' y R_4' juntos también pueden ser -CH=CH, $-(CH_2)_h$ -Y- $(CH_2)_k-$,



ó -CH—CH, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; donde R_1 y R_1', R_2 y R_2', R_3 y R_3', y R_4 y R_4' pueden ser iguales o diferentes; y X es un anión farmacéuticamente aceptable; tienen propiedades relajantes neuromusculares ventajosas.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a compuestos útiles como relajantes musculares bloqueadores neuromusculares (''NMB''). Más específicamente, la invención se refiere a una serie de derivados de bis-amonio cuaternario de aralquilo aciloxi sustituido de diésteres de alcanoles cíclicos.

Antecedentes de la invención

Durante la cirugía y ciertos procedimientos no quirúrgicos, especialmente aquéllos relacionados con el apoyo respiratorio y la resucitación de los pacientes que necesitan cuidado intensivo o de emergencia, es una práctica común tener los músculos del paciente profundamente relajados. A pesar de que la anestesia general pone inconsciente al paciente, sólo rara vez proporciona suficiente relajación de los músculos esqueléticos. Además, los pacientes en cuidado intensivo y de emergencia que necesitan relajación, frecuentemente no están totalmente anestesiados.

Una variedad de compuestos, llamados colectivamente agentes bloqueadores neuromusculares (agentes NMB), se usan comúnmente para la relajación muscular. Dos de las características más deseables de los agentes NMB son el rápido inicio y la corta duración de la acción. El rápido inicio proporciona una relajación deseable antes de que ocurra hipoxia y otras complicaciones. Una rápida recuperación permite que el paciente recupere la potencia muscular, y por lo tanto la capacidad para respirar, al final de la cirugía o

procedimiento. Incluso para procedimientos que requieren una longitud considerable de tiempo, los agentes NMB de corta duración de la acción siguen siendo deseables; porque los agentes pueden ser infundidos continuamente para satisfacer la necesidad, sin sacrificar la característica deseable de una rápida recuperación una vez que su infusión es discontinuada.

Un relajante muscular usado frecuentemente en el pasado fue succinilcolina, que tiene muy rápido inicio y corta duración de la acción. Sin embargo, la succinilcolina produce la ''despolarización'' de la membrana del músculo, lo que frecuentemente causa serios efectos secundarios, y hace a la droga menos deseable o contraindicada.

Varios otros relajantes musculares llamados ''no despolarizantes'' son conocidos y usados extensamente en anestesia y cirugía. Estos agentes químicamente diversos, entre otros, incluyen: tubocurarina, metocurina, pancuronio, atracurio, cisatracurio, vecuronio, mivacurio y rocuronio. A pesar de no ser completamente satisfactorios, son clínicamente aceptados porque existe una necesidad de ellos y porque sólo producen efectos secundarios suaves o no los producen. Sin embargo, su inicio de la acción es demasiado lento y/o su duración de la acción es demasiado larga. En consecuencia, numerosas maniobras terapéuticas, con sus propias complicaciones y efectos secundarios, son practicadas para compensar estas deficiencias. Así, estos agentes, sin excepción, no alcanzan a cumplir los requerimientos de un relajante muscular quirúrgico ''ideal''.

Las estructuras comunes de los agentes NMB tienen: uno o habitualmente dos átomos de nitrógeno cuaternario

incorporados en cabezas onios. A pesar de que muchos agentes NMB ''no despolarizantes'' contienen grupos alcoxi en sustituyentes voluminosos de las cabezas onio, ninguno incluye una porción aralquilo o aralquenilo aciloxi sustituida como parte de su estructura molecular. La incorporación de grupos alcoxi, pero no aciloxi, se basa en una creencia tradicionalmente enraizada en el desarrollo de los relajantes NMB. Por ejemplo, la metocurina fue una mejora sobre la tubocurarina, porque contiene sustituyentes metoxi adicionales. Los agentes NMB modernos, atracurio (y cis-atracurio), micavuronio y doxacurio, todavía contienen 4, 5 ó 6 grupos metoxi, en ese orden. Cada uno de los grupos metoxi adicionales ha aumentado la potencia y reducido ciertos efectos secundarios de esos compuestos. No había ninguna indicación de que la mono-aciloxilación del anillo aralquilo solo, sin grupos adicionales, pudiera producir agentes NMB superiores.

Los derivados de amonio cuaternario de ésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos (como ácido succínico) y aromáticos (como ácido ftálico) de tropina (un aminoalcanol bicíclico) fueron descritos por Nádor, K. y Gyermek, L. (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 2, 369-374, 1952), como compuestos que tienen efectos de tipo curare. Todos estos compuestos estaban sustituidos simétricamente en los átomos de nitrógeno, algunos de ellos con un grupo bencilo no sustituido o mono sustituido (metilo, bromo) (ver también patente húngara N° 142.597 emitida el 15 de septiembre de 1955).

Algunos otros compuestos bloqueadores neuromusculares han sido informados en la literatura, que

incluyen pares de nitrógenos cuaternarios como parte de un sistema de anillo tropano. Por ejemplo: Arch. Exper. Path. Pharmakol. 215, 283-298, (1952) y Brit. J. Pharmacol. 15, 71, (1960). Sin embargo, en estos compuestos citados, las porciones tropinilo se unen formando un puente con los dos nitrógenos cuaternarios. La patente norteamericana US # 2.746.964 (1953) describe ésteres de ácidos dicarboxílicos de piperidin-3-ol y sus derivados alquil cuaternarios.

Ninguna de estas publicaciones mencionadas se ha referido a compuestos diésteres bis-cuaternarios de aralquilo mono-aciloxi sustituido.

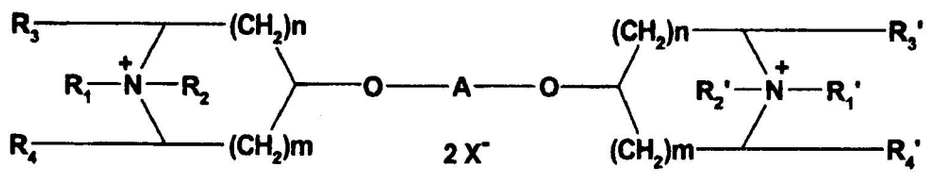
En nuestra investigación del relajante muscular ''ideal'', hemos descubierto ahora que la mono-aciloxilación de derivados de amonio cuaternario de aralquilo y aralquenilo de diésteres de aminoalcanoles cíclicos, da como resultado una alta potencia, un muy rápido inicio y una muy corta duración de la acción, y efectos secundarios mínimos o nulos en animales. Algunos de estos derivados cuaternarios de aralquilo y aralquenilo mono-aciloxi sustituidos tienen un inicio mucho más rápido y una duración de la acción más corta en animales, que cualquiera de los compuestos relajantes musculares conocidos hasta ahora por el público.

Por lo tanto, la presente invención se basa en un nuevo concepto que no podría haber sido pronosticado, considerando la creencia enraizada de otros y de nosotros mismos, y los ejemplos reales observados en el pasado, de que al aumentar el número de sustituciones (habitualmente en el grupo bencilo cuaternizante), mejorarían los agentes NMB.

Resumen de la invención

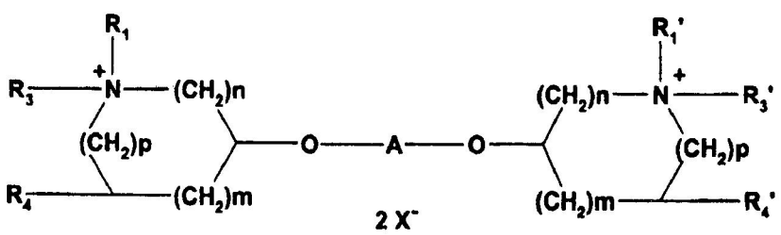
La invención describe una serie de derivados de bis-amonio cuaternario de aralquilo y aralquenilo aciloxi sustituidos de diversos ésteres de aminoalcanoles cíclicos de ácidos dicarboxílicos como relajantes musculares, métodos para prepararlos y usarlos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El primer aspecto de esta invención es un grupo de compuestos 1/a, que tienen la fórmula general ilustrada a continuación:



Fórmula a

Un segundo aspecto de esta invención es un grupo de compuestos 1/b, que tienen la fórmula general ilustrada a continuación:



Fórmula b

donde R_1 y R_1' son aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido; R_2 y R_2' son alquilo, alquenilo o alquinilo; A es alcanodicarbonilo, alquenodicarbonilo, alquinodicarbonilo, cicloalcanodicarbonilo, cicloalquenodicarbonilo, biciclo-alcanodicarbonilo, bicicloalquenodicarbonilo, policiclo-

alcanodicarbonilo, policicloalquenodicarbonilo o dicarbonilo aromático, normales o sustituidos; n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; p es 0, 1 ó 2; R_3 y R_3' son H, CH_3 ó alquilo inferior; R_4 y R_4' son H, CH_3 ó alquilo inferior; R_3 y R_4 juntos también pueden ser -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; ó R_3' y R_4' juntos también pueden ser -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; donde R_1 y R_1', R_2 y R_2', R_3 y R_3', y R_4 y R_4' pueden ser iguales o diferentes; X es un anión farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de esta invención es el método de uso de los compuestos de las fórmulas generales 1/a-1/b como relajantes neuromusculares.

El quinto aspecto de esta invención es una composición farmacéutica que incluye los compuestos de las fórmulas generales a y b y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

Definiciones:

Como se usa aquí, el término ''alquilo'' significa un radical hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de

carbono. En esta invención, el alquilo puede ser sustituido o no sustituido, por ejemplo metilo, butilo, octilo y docecilo. Un grupo alquilo preferido es metilo.

Como se usa aquí, el término ''alquenilo'' significa cualquier radical hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono en cualquier posición. Los ejemplos incluyen etilenilo, buta-2-enilo, octa-5-enilo y docecil-2,10-dienilo.

Como se usa aquí, el término ''alquinilo'' significa cualquier radical hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono en cualquier posición. Los ejemplos incluyen acetilenilo, 2-butinilo, 5-octinilo y 1,7-decanodinilo.

Como se usa aquí, el término ''arilo'' se refiere a radicales hidrocarbonados aromáticos. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo y antracilo.

Como se usa aquí, el término ''aralquilo'' se refiere a radicales hidrocarbonados arilos que incluyen una porción alquilo definida más arriba. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo y 6-naftilhexilo.

Como se usa aquí, el término ''aralquenilo'' se refiere a radicales hidrocarbonados arilos que incluyen una porción alquenilo definida más arriba, y una porción arilo definida más arriba. Los ejemplos incluyen estirilo, 3-(bencil)prop-2-enilo y 6-naftilhex-2-enilo.

Como se usa aquí, el término ''cicloalquilo'' se refiere a un grupo alquilo que tiene sus átomos de carbono dispuestos en un anillo. Los ejemplos incluyen ciclohexilo, ciclobutilo y ciclododecilo.

Como se usa aquí, el término ''cicloalquenilo'' se refiere a un alquenilo que tiene sus átomos de carbono dispuestos en un anillo. Los ejemplos incluyen ciclohexenilo y 1,5-ciclododecadienilo.

Como se usa aquí, el término ''bicicloalquilo'' se refiere a un alquilo que tiene sus átomos de carbono dispuestos en dos anillos. Los ejemplos incluyen decahidronaftilo, norbornilo y biciclo[2.2.2]octilo.

Como se usa aquí, el término ''bicicloalquenilo'' se refiere a un alquenilo que tiene sus átomos de carbono dispuestos en dos anillos. Los ejemplos incluyen norbornenilo y 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftilo.

Como se usa aquí, el término ''policicloalquilo'' se refiere a un alquilo que tiene sus átomos de carbono dispuestos en tres o más anillos.

Como se usa aquí, el término ''policicloalquenilo'' se refiere a un alquenilo que tiene sus átomos de carbono dispuestos en tres o más anillos.

Como se usa aquí, el término ''sustituido'' se refiere a un radical hidrocarbonado seleccionado de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, biciclo-alquenilo, policicloalquilo, policicloalquenilo y todos los definidos más arriba, donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados con uno o más grupos alquilo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidroxi, mercapto, alcoxi, aciloxi, alquiltio, ariltio, acetamido, amino o nitro. El término ''sustituido'' también se refiere a un radical hidrocarbonado seleccionado de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo,

arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, policicloalquilo, policicloalquenilo y todos los definidos más arriba, donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno o silicio.

En el caso de los grupos aralquilo o aralquenilo cuaternizantes, ''mono-aciloxi sustituido'' se refiere a un grupo aciloxi que reemplaza a un átomo de hidrógeno del grupo aromático de la porción aralquilo o aralquenilo.

Como se usa aquí, el término ''alquilcicloalquilo'' se refiere a un radical hidrocarbonado que incluye un grupo alquilo y un grupo cicloalquilo. Los ejemplos incluyen 3-metilciclohexilo y 4-hexilcicloheptilo.

Como se usa aquí, el término ''alcanodicarbonilo'' se refiere a un radical que incluye un alquilo definido más arriba y dos grupos carbonilo. Los ejemplos incluyen succinilo, glutarilo, sebacilo, 9-metil-1,11-dicarboxiundecanilo y similares.

Como se usa aquí, el término ''alquenodicarbonilo'' se refiere a un radical que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono y dos grupos carbonilo. Los ejemplos incluyen fumarilo, clorofumarilo, 1,3-dicarboxipropenilo, 1,6-dicarboxi-3-hexenilo y traumatil(1,10-dicarboxi-2-decenilo).

Como se usa aquí, el término ''alquinodicarbonilo'' se refiere a un radical que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono y dos grupos carbonilo. Los ejemplos incluyen 1,2-dicarboxipropinilo, 1,6-dicarboxi-2-hexinilo y similares.

Como se usa aquí, el término ''bicicloalcano-dicarbonilo'' se refiere a un radical que incluye bicicloalquilo definido más arriba y dos grupos carbonilo. Los ejemplos incluyen 5-norbornano-2,3-dicarbonilo, dihidro-naftaleno-1,5-dicarbonilo, y 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarbonilo.

Como se usa aquí, el término ''bicicloalqueno-dicarbonilo'' se refiere a un radical que incluye bicicloalquenilo definido más arriba y dos grupos carbonilo. Los ejemplos incluyen 3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloílo, y 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno-1,5-dicarbonilo.

Como se usa aquí, el término ''dicarbonilo aromático'' se refiere a un radical que incluye un grupo aromático sustituido con dos grupos carbonilo. Los ejemplos incluyen ftalilo, tereftalilo, 1,4-dicarboxinaftilo y similares.

Como se usa aquí, el término ''aciloxi'' se refiere a RC(O)O- donde R es hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo, normales o sustituidos. Los ejemplos incluyen acetoxi, propioniloxi, 2,3-difluorobutiriloxi, benzoiloxi, ciclopropilacetoxi y cloroacetoxi.

Como se usa aquí, el término ''tropina'' se refiere a tropina (8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3α-ol, también conocida como alfa- o endo-tropina) y pseudotropina (8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3β-ol, también conocida como beta- o exo-tropina), dependiendo de la configuración del grupo hidroxi unido al átomo C3 de la tropina.

Como se usa aquí, el término ''granatanol'' se refiere a 9-metil-9-azabiciclo-[3.3.1]nonan-3α-ol ó 9-metil-9-azabiciclo-[3.3.1]nonan-3β-ol, y también el término ''granatanina'' se refiere a 9-metil-9-azabiciclo-[3.3.1]nonano. Por supuesto, se entiende que el átomo de nitrógeno de la tropina y del granatanol ya está sustituido con metilo. Por lo tanto, cuando el nitrógeno de la tropina o del granatanol se indica como sustituido, como en el N-metiltropinio yoduro, se comprenderá que el nitrógeno es nitrógeno cuaternario y que el haluro está presente para equilibrar la carga.

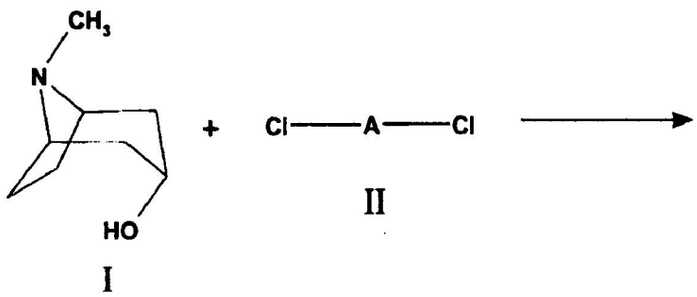
Como se usa aquí, el término ''anión farmacéuticamente aceptable'' se refiere a un anión que tiene poco o nada de efecto tóxico, y no influye significativamente en la acción farmacológica de una dosis administrada farmacéuticamente. Los ejemplos incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, sulfonato, mesilato besilato, tosilato y similares.

Existe una variedad de isómeros ópticos, pares enantioméricos y pares diastereoméricos para muchos de los compuestos dentro del alcance de la presente invención. Todos estos compuestos están incluidos, como también todas las mezclas de isómeros ópticos, pares enantioméricos y pares diastereoméricos para cada variación estructural, incluyendo todos los compuestos puros y mezclas racémicas. Los isómeros geométricos cis y trans y mezclas están incluidos.

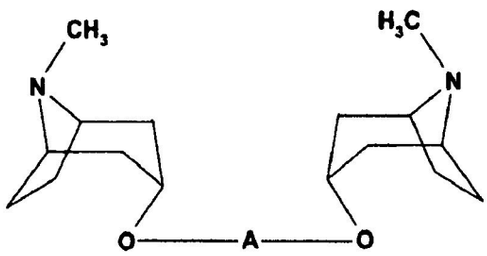
SINTESIS

Se describirán ahora diversos caminos sintéticos para preparar los compuestos de la presente invención. Estos caminos serán ilustrados usando N-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-ol (tropina) como un ejemplo del material inicial. También pueden usarse otros aminoalcanoles cíclicos adecuados.

Camino sintético A



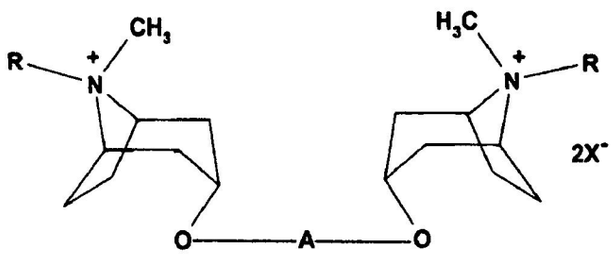
I II



III (ec. A)

III + 2 RX ⟶

IV



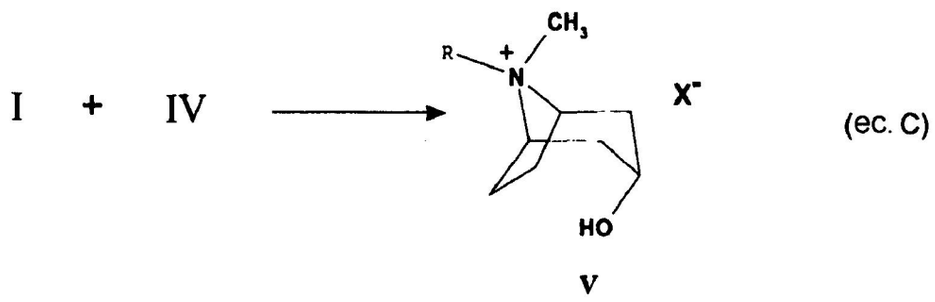
(ec. B)

En referencia a la ecuación A del Camino sintético A, el procedimiento se efectúa como sigue. A una solución enfriada de un equivalente del cloruro de ácido apropiado (II) en cloruro de metileno seco en un baño de hielo, se agregan gota a gota dos equivalentes de tropina en cloruro de metileno seco, y enseguida la mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente. Después de verter la mezcla de reacción en agua fría, la capa acuosa es alcalinizada hasta pH 10-11 con solución acuosa de NaOH 2 N, y extraída con clorofomo. Enseguida, el diéster (III) se purifica por una técnica cromatográfica.

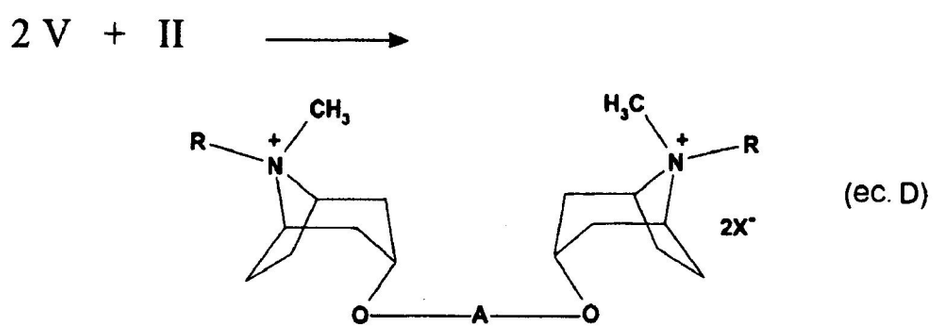
En la Ecuación B, un equivalente del diéster purificado (III) es recogido en un solvente aprótico moderadamente polar, tal como acetona o acetonitrilo. Se agregan dos y medio equivalentes del haluro de aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido apropiado, RX (IV). La solución resultante se calienta hasta una temperatura de entre 50°C y 70°C, por 6 a 12 horas, dependiendo de los reaccionantes. Las sales cuaternarias resultantes son filtradas, y purificadas por recristalización.

16

Camino sintético B



(ec. C)



(ec. D)

En referencia a la ecuación C del Camino sintético B, un equivalente de la tropina apropiada (I) y entre uno y uno y un cuarto equivalente del haluro de aralquilo mono-aciloxi sustituido deseado (IV) se calientan juntos en un solvente aprótico moderadamente polar, tal como acetona o acetonitrilo, por entre 6 y 12 horas a una temperatura de entre 60°C y 70°C. La sal de amonio cuaternaria resultante (V) es filtrada, y purificada por recristalización.

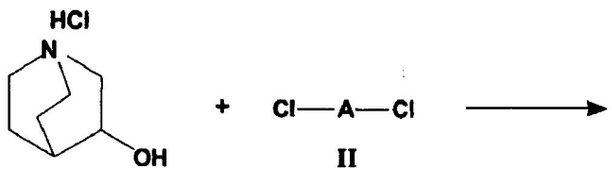
Enseguida, como se ve en la Ecuación D, dos equivalentes de la sal cuaternaria (V) se hacen reaccionar con un equivalente del dihaluro de diácido apropiado (II) en cloruro de metileno seco en un recipiente sellado. Los ingredientes se calientan en un recipiente cerrado a 80-100°C.

Después de remover el solvente, el residuo es purificado por recristalización, y se obtiene el compuesto puro de Fórmula a ó b.

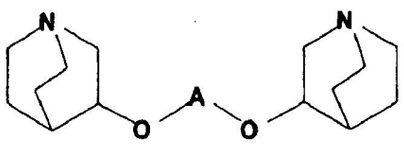
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula a y la Fórmula b de esta invención también pueden ser ésteres de diamonio asimétricos. Estos compuestos se preparan por el método siguiente: no más de un equivalente de un primer haluro de aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido, RX (IV), y un equivalente de diéster (III) en acetona o acetonitrilo, se calientan a 60°C por 12 horas. A la mezcla de reacción se agrega el segundo haluro de aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido, RX (IV). Enseguida, la mezcla de reacción se calienta nuevamente a 90-100°C por 12 horas. El precipitado resultante es purificado por recristalización.

Una alternativa al Camino sintético A se ilustra en el Camino sintético C.

Camino sintético C



VI



(ec. E)

VII

VII + 2 RX ——► Fórmula 1/b (ec. F)

También pueden usarse otros clorhidratos de aminoalcanoles cíclicos adecuados, tales como tropina clorhidrato o granatanol clorhidrato.

UTILIDAD

Los compuestos de las Fórmulas a y b muestran una actividad marcada como agentes bloqueadores neuromusculares. Estos agentes se administran típicamente en forma intravenosa. La forma de administración puede ser una sola inyección, una serie de inyecciones, o dado como un componente de una infusión intravenosa. Los compuestos de esta invención se caracterizan por un rápido inicio de la acción y una corta duración de la acción en animales, en tal grado que son claramente superiores a cualesquier relajantes musculares existentes conocidos y/o comercializados. Con respecto a los efectos secundarios, los compuestos de esta invención no

tienen prácticamente ninguno de los efectos secundarios cardiovasculares objetables asociados con succinilcolina, tubocurarina o galamina, los prototipos más antiguos de relajantes musculares usados clínicamente. Además, sus perfiles de efectos secundarios son comparables a los de los agentes utilizados clínicamente en el estado actual de la técnica.

La dosificación del bolo puede variar marcadamente entre los pacientes individuales, al igual que con otros relajantes musculares, pero generalmente, según se estima sobre la base de experimentos en animales, la dosis será de entre 0,1 y 1,0 mg/kg de peso corporal. Se llega a la dosis precisa después de considerar cada caso individual, incluyendo edad, sexo, peso y estado general del paciente, y el grado deseado de relajación muscular.

La forma de dosificación puede ser una solución líquida, ya sea para inyección directa o para su adición a un fluido intravenoso, o bien puede ser un polvo sólido o material granulado para ser transformado en una solución antes del uso. El líquido o sólido puede ser formulado por cualquier medio convencional.

Uno o más excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables pueden ser incluidos en una formulación clínica, incluyendo modificadores del pH, estabilizadores, preservantes, sales biológicamente necesarias, azúcares y similares.

La actividad de estos compuestos puede ser probada por cualquiera de varios métodos.

La utilidad de estos compuestos de las Fórmulas a y b ha sido probada usando ratas, conejos y/o cerdos anestesiados. Un tendón de la pierna es adherido a un transductor. Se estimula un nervio motor apropiado, por ejemplo el ciático o nervio peroneal común. Los crispamientos del músculo resultantes son transducidos y registrados. A medida que los agentes bloqueadores neuromusculares de esta invención son administrados a una vena, la respuesta de crispamientos del músculo ante el estímulo disminuye. Se mide esta disminución dependiente de la dosis. De manera similar, el inicio y la duración de esta acción pueden ser determinados y comparados con los de agentes conocidos usados clínicamente. Los métodos de medición tanto electromiográficos como mecanomiográficos son aceptables.

La invención será entendida mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen solamente para propósitos de ilustración, y no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

El siguiente ejemplo ilustra el Camino sintético A.

Ejemplo 1. Preparación de bis(granatan-3-il)glutarato

A una solución de glutaril cloruro (5,5 g, 32,6 mmoles) en 50 mL de cloruro de metileno, se agrega gota a gota granatan-3-ol (10,1 g, 65,3 mmoles) en 20 mL de cloruro de metileno a -20°C. Después de agitar a 0°C por una hora, la mezcla es vertida en 100 mL de solución acuosa de NaOH 2 N y extraída con $CHCl_3$. La capa orgánica combinada es secada sobre $MgSO_4$ y concentrada. El aceite resultante es purificado

por cromatografía en columna ($CHCl_3$ a MeOH : $CHCl_3$: NH_4OH = 4:5:1); rendimiento 9,3 g (70%) de bis(granatan-3-il)glutarato como un aceite espeso.

De manera similar, sustituyendo el glutaril cloruro por:

malonil cloruro

succinil cloruro

tiodiglicolil cloruro

2-cetoglutaril cloruro

adipoíl cloruro

sebacoíl cloruro

4,4'-ditiodibutiril cloruro

1,11-undecanodicarbonil cloruro

fumaril cloruro

clorofumaril cloruro

trans-traumatil cloruro

acetilenodicarboxilil cloruro

trans-ciclobutano-1,2-dicarbonil dicloruro

1,3-ciclohexanodicarbonil dicloruro

1,1'-ciclopentanodiacetil dicloruro

ftaloíl cloruro

4,5-dicloroftaloíl cloruro

trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloíl cloruro

se pueden obtener:

bis(granatan-3-il)malonato

bis(granatan-3-il)succinato

bis(granatan-3-il)tiodiglicolato

bis(granatan-3-il)2-cetoglutarato

bis(granatan-3-il)adipato

bis(granatan-3-il)sebacato

bis(granatan-3-il)4,4'-ditiodibutirato

bis(granatan-3-il)1,11-undecanodicarboxilato

bis(granatan-3-il)fumarato

bis(granatan-3-il)clorofumarato

bis(granatan-3-il)trans-traumatato

bis(granatan-3-il)acetilenodicarboxilato

bis(granatan-3-il)ciclobutano-1,2-dicarboxilato

bis(granatan-3-il)ciclohexano-1,3-dicarboxilato

bis(granatan-3-il)ciclopentano-1,1'-diacetato

bis(granatan-3-il)ftalato

bis(granatan-3-il)4,5-dicloroftalato

bis(granatan-3-il)trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato.

De manera similar, sustituyendo otros aminoalcanoles cíclicos en lugar de granatanol, indicado en las Fórmulas a y b como material inicial, y los cloruros de ácidos señalados, se pueden obtener los ésteres de ácidos dicarboxílicos correspondientes.

Ejemplo 2. Preparación de bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro.

Una solución de bis(granatan-3-il)glutarato (4,0 g, 9,85 mmoles) y 4-acetoxibencil bromuro (5,0 g, 21,7 mmoles, preparado a partir de 4-hidroxibenzaldehído mediante acetilación de los grupos hidroxi, reducción del aldehído al

alcohol correspondiente, y su bromación) en 100 mL de acetona, se calienta a 60°C por 10 horas. El precipitado es recolectado por filtración, lavando con acetona y éter, y secando al vacío; dando 7,5 g (83%) de bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro, como un polvo blanco.

De manera similar, sustituyendo el 4-acetoxibencil bromuro por:

2-acetoxibencil bromuro

3-acetoxibencil bromuro

4-propioniloxibencil bromuro

2-butiriloxibencil bromuro

3-benzoiloxibencil bromuro

4-acetoxifenetil bromuro

3-(4-acetoxifenil)propen-2-il bromuro

4-acetoxi-1-naftilmetil bromuro

se pueden preparar:

bis[N-(2-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(3-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(2-butiriloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(3-benzoiloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(4-acetoxifenetil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(3-(4-acetoxifenil)propen-2-il)granatanio-3-il]glutarato dibromuro

bis[N-(4-acetoxi-1-naftilmetil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro.

Un experto en el arte se dará cuenta de que ambos materiales iniciales pueden ser sustituidos. Por ejemplo, si se usa 3-propioniloxibencil bromuro en lugar de 4-acetoxibencil bromuro, y se usa bis(tropan-3-il)glutarato, bis(tropan-3-il)sebacato y bis(tropan-3-il)ciclobutano-1,2-dicarboxilato en lugar de bis(granatan-3-il)glutarato, entonces se obtiene: bis[N-(3-propioniloxibencil)tropanio-3-il]glutarato dibromuro, bis[N-(3-propioniloxibencil)tropanio-3-il]sebacato dibromuro, y bis[N-(3-propioniloxibencil) ropanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro.

Los ejemplos siguientes ilustran el Camino sintético B.

Ejemplo 3. Preparación de N-(4-propioniloxibencil)tropinio cloruro.

La mezcla de 7,1 g (50 mmoles) de tropina y 11,9 g (60 mmoles) de 4-propioniloxibencil cloruro en 200 mL de acetona, se calienta a 60-70°C por 10 horas. Enseguida, el precipitado es filtrado, lavado y recristalizado (etanol-cloruro de metileno) para dar 14,4 (85%) de N-(4-propioniloxibencil)tropinio cloruro, como un polvo blanco.

De manera similar, sustituyendo:

4-acetoxibencil cloruro

2-butiriloxifenetil cloruro

3-(3-acetoxifenil)propil bromuro

4-(difenilacetoxi)bencil bromuro

se pueden preparar:

N-(4-acetoxibencil)tropinio cloruro

N-(2-butiriloxibencil)tropinio cloruro

N-(3-(3-acetoxifenil)propil)tropinio bromuro

N-(4-(difenilacetoxi)bencil)tropinio bromuro

Ejemplo 4. Preparación de bis[N-(4-propioniloxibencil) tropanio-3-il] ciclobutano-1,2-dicarboxilato dicloruro.

N-(4-propioniloxibencil)tropinio cloruro (13,0 g, 38,3 mmoles) y 3,17 g (17,5 mmoles) de ciclobutano-1,2-dicarbonil dicloruro en 100 mL de cloruro de metileno seco, se calientan a 100°C por 12 horas en un tubo sellado. Enseguida, se agregan 5 mL de metanol a la mezcla de reacción enfriada, y el solvente es removido en un evaporador rotatorio. El producto es purificado por recristalización desde metanol-cloruro de metileno; dando 16,9 g (50%) de bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dicloruro.

De manera similar, sustituyendo:

N-(4-acetoxibencil)tropinio cloruro

N-(2-butiriloxibencil)tropinio cloruro

N-(3-(3-acetoxifenil)propil)tropinio bromuro

N-(4-(difenilacetoxi)bencil)tropinio bromuro

se pueden preparar:

bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dicloruro

bis[N-(2-butiriloxibencil)tropanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dicloruro

bis[N-(3-(3-acetoxifenil)propil)tropanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro

bis[N-(4-(difenilacetoxi)bencil)tropanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro.

El ejemplo siguiente ilustra la preparación de un éster de diamonio asimétrico.

Ejemplo 5. Preparación de [N-(4-acetoxibencil)tropanio-3-il], [N-(2-propioniloxibencil)tropanio-3-il]glutarato dibromuro.

A una solución de 18,9 g (50 mmoles) de bis(tropan-3-il)glutarato en 500 mL de acetona seca en una botella sellada, se agregan 11,5 (50 mmoles) de 4-acetoxibencil bromuro. Después de calentar la mezcla a 50°C por 5 horas, se agregan 12,1 g (50 mmoles) de 2-propioniloxibencil bromuro a la mezcla enfriada. Enseguida, la mezcla se calienta nuevamente a 70-75°C por 10 horas más. El precipitado blanco resultante es recolectado por filtración, y purificado por recristalización desde MeOH-cloruro de metileno, para dar 12,7 g (30%) de [N-(4-acetoxibencil)tropanio-3-il], [N-(2-propioniloxibencil)tropanio-3-il]glutarato dibromuro, como un polvo blanco.

De manera similar, sustituyendo 3-acetoxifenetil bromuro y 4-benzoiloxibencil bromuro en lugar de 4-

acetoxibencil bromuro y 2-propioniloxibencil bromuro, respectivamente, se puede obtener [N-(3-acetoxifenetil) tropanio-3-il],[N-(4-benzoiloxibencil)tropanio-3-il] glutarato dibromuro.

El siguiente ejemplo ilustra el Camino sintético C.

Ejemplo 6. Preparación de bis[quinuclidin-3-il]sebacato.

A una solución de sebacoíl cloruro (4,78 g, 20,0 mmoles) en 40 mL de cloruro de metileno en un tubo sellado, se agrega 3-quinuclidinol clorhidrato (7,85 g, 48,0 mmoles). La mezcla heterogénea se calienta a 80°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla es vertida en 100 mL de solución acuosa de NaOH 2 N, y extraída con $CHCl_3$. La capa orgánica combinada es secada sobre $MgSO_4$ y concentrada. El aceite resultante es purificado por cromatografía en columna (sílica gel, 10% MeOH en $CHCl_3$), para dar 6,7 g (80%) de bis(quinuclidin-3-il)sebacato como un aceite espeso.

Ejemplo 7. Preparación de bis[N-(4-propioniloxibencil) quinuclidinio-3-il]sebacato dibromuro.

Una solución de bis[quinuclidin-3-il]sebacato (2,5 g, 5,95 mmoles) y 4-propioniloxibencil bromuro (3,18 g, 13,1 mmoles) en 50 mL de acetona, se calienta a 60°C en un tubo sellado por 5 horas. El sólido blanco (4,5 g, 84%) que precipita es recolectado y secado al vacío por una hora.

De manera similar, mediante elecciones apropiadas de los materiales iniciales, se pueden preparar otras sales de

bis-amonio cuaternario simétricas y asimétricas de las estructuras generales 1/a y 1/b, por ejemplo:
[N-etil, N-(4-acetoxibencil)nor-granatanio-3-il], [N-etil, N-(3-benzoiloxibencil)nor-granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro,
bis[N-(2-propioniloxibencil) quinuclidinio-3-il]isoftalato dibromuro,
bis[N-(4-propioniloxifenetil)1,2,6-trimetilpiperidinio-4-il] tioglicolato dibromuro.

Ejemplo 8. Pruebas ''in vivo'' en animales de la actividad biológica de los agentes bloqueadores neuromusculares.

La actividad bloqueadora neuromuscular (principal acción farmacológica) y otros efectos (por ejemplo los efectos secundarios cardiovasculares) de estos agentes, son investigados en diferentes animales experimentales. La justificación para este enfoque está en el hecho comúnmente conocido de que las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de estos agentes son marcadamente variables de especie en especie. Por lo tanto, los aspectos más importantes de la utilidad terapéutica proyectada de estos agentes, por ejemplo la potencia bloqueadora neuromuscular, el inicio y duración de la acción y los efectos secundarios, no pueden ser determinados en preparaciones ''in vitro'' o usando sólo una especie de animales.

Las nuevas sustancias, que son el tema de la presente invención, han sido investigadas cuidadosamente, primero en experimentos de ''selección'' en ratas, para

determinar la potencia bloqueadora neuromuscular, y posteriormente, compuestos seleccionados han sido probados para efectos específicos, por ejemplo inicio, duración de la acción y efectos secundarios en especies de animales adicionales, tales como conejos y cerdos.

La siguiente es una descripción de los métodos usados en la rata y el cerdo; estos métodos también fueron utilizados en otras especies, cuando fue necesario.

a) Ratas albinas machos adultos fueron anestesiadas con pentobarbital inyectado intraperitonealmente. Se colocó una cánula en la tráquea para ventilación artificial mediante un pequeño ventilador para animales. Se colocó una cánula en la arteria carótida para registrar la presión sanguínea mediante un transductor y el pulso cardíaco mediante un cardiotacógrafo en un polígrafo. Se colocó una cánula en una vena yugular externa para administración intravenosa de drogas. La función neuromuscular fue monitoreada por electromiografía, registrando las respuestas del músculo tibial anterior como resultado de estímulos supramáximos en los nervios consistentes en pulsaciones rectangulares únicas o un ''tren de cuatro'', de 0,1-0,2 mseg de duración cada 10-12 segundos, aplicadas al nervio ciático o peroneal común por un estimulador de nervios, de laboratorio. Otro modo de estimulación incluía estímulos únicos repetidos aplicados a 0,1Hz ó 1 Hz. El bloqueo vagal cardíaco, un efecto secundario de varios agentes relajantes musculares, fue evaluado estimulando periféricamente el nervio vago cervical, y determinando el posible efecto bloqueador contra la bradicardia inducida vagalmente. Los agentes fueron disueltos

en solución salina fisiológica e inyectados intravenosamente a intervalos de tiempo apropiados. La intensidad, inicio y duración del bloqueo neuromuscular y su tipo, fueron determinados con cada agente. Mediante la administración de varias dosis, se determinaron las dosis correspondientes a 50%, 80% y/o 90% de bloqueo neuromuscular. Todos los agentes fueron comparados con agentes bloqueadores neuromusculares estándar, por ejemplo succinilcolina, pancuronio, mivacurio o rocuronio.

b) Cerdos Duroc jóvenes de 10-12 kg fueron anestesiados intraperitonealmente con una mezcla de 70 mg/kg de alfa cloralosa y 0,5 g/kg de etiluretano. Electrodos de aguja protegidos fueron usados para estimular el nervio ciático, y se registró la respuesta muscular. Los cambios en la presión sanguínea y el pulso cardíaco fueron registrados en arterias con cánulas apropiadamente colocadas, mediante un transductor de presión sanguínea y un cardiotacógrafo.

Los datos resultantes para un número de compuestos de acuerdo con la invención, determinados en rata, conejo, cerdo y mono, respectivamente, se muestran en las TABLAS 1-4, donde:

ED_{50} = dosis intravenosa, µg/kg, que provoca 50% de bloqueo neuromuscular.

Inicio = tiempo en minutos hasta 80-85% de bloqueo neuromuscular.

RI = índice de recuperación, minutos, recuperación espontánea, 25-75% de respuesta neuromuscular.

VG = bloqueo vagal, %, con la dosis para 80-85% de bloqueo neuromuscular.

ΔBP = cambio en la presión sanguínea arterial, %, con la dosis para 80-85% de bloqueo neuromuscular.

ΔHR = cambio en el pulso cardíaco, %, con la dosis para 80-85% de bloqueo neuromuscular.

N° = número de animales estudiados.

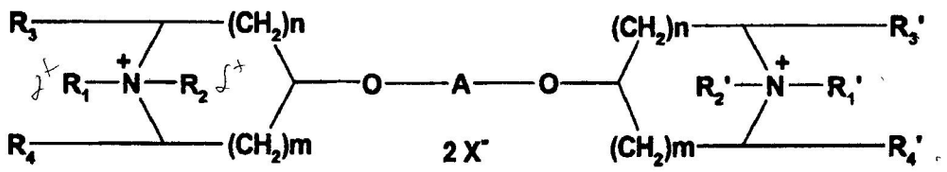
Al considerar en conjunto todos los experimentos en animales, los nuevos relajantes neuromusculares son 2-10 veces más rápidos y de acción más corta que los compuestos comparativos. La Figura 1 ilustra el efecto bloqueador neuromuscular de bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro y bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro, comparados con rocuronio, mivacurio y bis[N-(4-metoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro en la rata. Se muestra la respuesta para relajación muscular y la respuesta de presión sanguínea contra tiempo en minutos.

Los expertos en el arte apreciarán que la presente invención pueden ser practicada en otras formas específicas, sin apartarse del espíritu ni de los atributos centrales de la misma. A pesar de que la descripción que antecede de la presente invención divulga sólo modalidades de ejemplo de la misma, debe entenderse que otras variaciones están contempladas dentro del alcance de la presente invención. En consecuencia, la presente invención no está limitada a las modalidades particulares que han sido descritas con detalle aquí. Más bien debe hacerse referencia a las reivindicaciones

adjuntas como indicadoras del alcance y contenido de la presente invención.

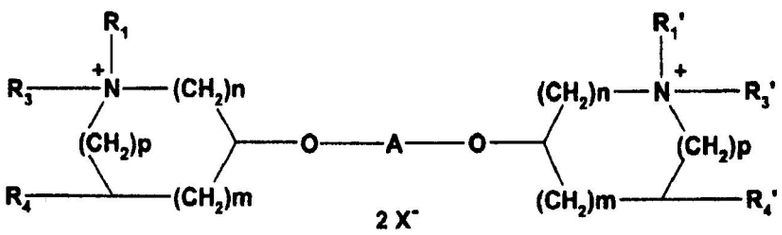
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula general a



Fórmula a

o la Fórmula general b



Fórmula b

donde R_1 y R_1' son aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido; R_2 y R_2' son alquilo, alquenilo o alquinilo; A es alcanodicarbonilo, alquenodicarbonilo, alquinodicarbonilo, cicloalcanodicarbonilo, cicloalquenodicarbonilo, biciclo-alcanodicarbonilo, bicicloalquenodicarbonilo, policiclo-alcanodicarbonilo, policicloalquenodicarbonilo o dicarbonilo aromático, normales o sustituidos; n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; p es 0, 1 ó 2; R_3 y R_3' son H, CH_3 ó alquilo inferior; R_4 y R_4' son H, CH_3 ó alquilo inferior; ó R_3 y R_4 juntos forman $-CH=CH-$, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; ó R_3' y R_4' juntos forman -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; donde R_1 y R_1', R_2 y R_2', R_3 y R_3', y R_4 y R_4' pueden ser iguales o diferentes; X es un anión farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de acuerdo con la Fórmula a de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R_3 y R_4 juntos forman -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; y R_3' y R_4' juntos forman -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque R_1 es igual a R_1', R_2 es igual a R_2', R_3 es igual a R_3', y R_4 es igual a R_4'.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque A se selecciona del grupo que comprende oxalilo, malonilo, succinilo, glutarilo, adipoílo, pimeloílo, suberoílo, azelaoílo, sebacoílo, fumarilo,

clorofumarilo, trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloílo, 1,9-nonanodicarbonilo, ciclobutano-1,2-dicarbonilo y ciclohexano-1,3-dicarbonilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque A se selecciona del grupo consistente en ciclobutano-1,2-dicarbonilo, trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloílo, glutarilo, adipoílo y fumarilo; R_1 es igual a R_1' y es aralquilo aciloxi sustituido; R_2 es igual a R_2' y es metilo; n y m = 1; R_3 y R_4 juntos son $-(CH_2)_2-$; y R_3' y R_4' juntos son $-(CH_2)_2-$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque es seleccionado entre:

bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro;

bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro;

bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro;

bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro;

bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro;

bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro;

bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro;

bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro;
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro;
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro;
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro;
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro;
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro;
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro;
y
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]fumarato dibromuro.

7. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque A se selecciona del grupo consistente en succinilo, glutarilo, ciclobutano-1,2-dicarbonilo, adipoílo, tiodiglicolilo y fumarilo; donde R_1 es igual a R_1' y es aralquilo aciloxi sustituido; R_2 es igual a R_2' y es metilo; n y m = 1; R_3 y R_4 juntos son $-(CH_2)_3-$; y R_3' y R_4' juntos son $-(CH_2)_3-$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque es seleccionado entre:
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]succinato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro;
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro;

bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro;
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]adipato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]tiodiglicolato dibromuro;
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]tiodiglicolato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]fumarato dibromuro; y
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]fumarato dibromuro.

9. El compuesto de acuerdo con la Fórmula b de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R_1 es igual a R_1' y es aralquilo aciloxi sustituido; A se selecciona de un grupo que comprende malonilo, succinilo, glutarilo, 1,1'-ciclohexildiacetilo, sebacoílo, fumarilo o trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftaloílo; n=1, p=2, m=0; y R_3 y R_4 juntos son $-(CH_2)_2-$; y R_3' y R_4' juntos son $-(CH_2)_2-$.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque es seleccionado entre:
bis[N-(4-propioniloxibencil)quinuclidinio-3-il]sebacato dibromuro;
bis[N-(4-acetoxibencil)quinuclidinio-3-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro; y
bis[N-(4-propioniloxibencil)quinuclidinio-3-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro.

38

11. Un método de uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque sirven como relajantes neuromusculares.

12. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

TABLA 1

Rata	ED_{50}	Inicio	RI	VB	ΔBP	ΔHR	N°
Compuestos nuevos							
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	355	0,9	1,2	16	-5	+2	5
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	217	0,9	2,2	78	0	+4	5
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	313	1,3	2,3	60	-3	0	5
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	412	0,9	1,0	27	-5	0	4
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	143	1,2	1,5	16	-5	0	4
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	168	1,2	1,8	50	0	0	3
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	258	1,2	2,0	77	0	+4	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	169	1,3	1,2	36	-5	0	4
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	300	0,95	1,1	15	0	0	3
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	400	1,1	1,6	75	-3	-1	3
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	485	1,0	1,4	70	-12	-5	3
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	510	1,0	1,0	56	-2	+2	3
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro	188	0,9	1,1	41	-4	0	4
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro	190	1,1	1,6	77	-3	4	4
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro	325	0,9	1,0	64	-10	0	4
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]fumarato dibromuro	904	1,4	1,7	45	-3	0	4
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]succinato dibromuro	67	0,55	0,45	30	0	0	5
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	115	0,63	0,45	0	0	0	5
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	94	0,66	0,45	8	0	+2	5
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	98	0,65	0,45	6	0	0	5
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	241	0,73	0,60	15	0	+2,5	5
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]adipato dibromuro	111	0,8	0,5	25	0	0	6
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]tiodiglicolato dibromuro	311	0,7	0,5	48	+2	0	5
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]tiodiglicolato dibromuro	240	0,75	0,6	55	-2	+2	6
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]fumarato dibromuro	195	1,0	0,75	0	0	0	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]fumarato dibromuro	353	1,0	0,6	0	0	0	3
bis[N-(4-propioniloxibencil)quinuclidinio-3-il]sebacato dibromuro	800	1,1	1,4	80	-10	+3	3
bis[N-(4-acetoxibencil)quinuclidinio-3-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	1.200	1,4	2,5	100	0	0	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)quinuclidinio-3-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	1.050	1,7	2,3	100	0	0	4
Compuestos comparativos							
rocuronio	450	1,0	1,3	60	0	0	7
mivacurio	140	1,8	3,9	0	0	0	8
atracurio	320	1,5	2,9	0	0	0	5
bis[N-metil tropanio-3α-il]glutarato diyoduro	2.000	1,2	4,2	100	0	0	4
bis[N-bencil tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	5.500	2,5	3,7	100	-10	0	4
bis[N-(2-bromobencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	1.400	2,3	3,6	100	-9	0	5
bis[N-(4-metoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	1.200	1,1	1,6	85	-4	-3	3
bis[N-(4-metilbencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	1.000	1,0	1,6	85	-8	-4	3
bis[N-(4-clorobencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	900	1,1	1,8	100	-11	0	3

TABLA 2

Conejo	ED_{50}	Inicio	RI	Δ_{BP}	Δ_{HR}	N°
Compuestos nuevos						
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	57	1,6	1,6	0	-3	5
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	38	2,4	4,6	0	-3	4
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	67	2,1	3,8	+4	-15	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	79	1,7	1,7	+3	-8	4
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	95	1,4	1,4	+5	-24	4
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	63	2,1	3,8	+2	-20	4
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	95	2,1	3,3	+2	-12	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	53	1,3	1,2	+5	-6	4
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	30	1,7	2,2	+10	-15	2
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro	30	1,7	2,1	0	-4	3
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro	60	2,2	3,7	0	0	2
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	75	1,0	0,9	+7	0	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	107	1,0	0,9	0	-5	4
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	70	1,0	1,2	0	0	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	95	0,9	0,8	+1	-9	4
bis[N-(4-propioniloxibencil)quinuclidinio-3-il]sebacato dibromuro	180	2,5	4,2	0	0	2
Compuestos comparativos						
rocuronio	30	1,1	2,4	0	0	7
mivacurio	20	2,8	3,9	0	0	4
atracurio	30	2,7	5,7	0	0	7
bis[N-bencil tropanio-3α-il]sebacato dibromuro	75	2,3	6,0	0	0	2
bis[N-etil tropanio-3α-il]adipato diyoduro	150	2,2	9,0	0	0	2

TABLA 3

Cerdo	ED_{50}	Inicio	RI	VB	Δ_{BP}	Δ_{HR}	N°
Compuestos nuevos							
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	380	1,1	1,5	28	0	+7	3
bis[N-(3-acetoxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	261	1,35	4,5	89	0	+9	3
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	478	1,1	1,4	50	0	+8	3
bis[N-(2-acetoxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	220	1,3	1,4	48	0	+5	3
bis[N-(4-propioniloxibencil)tropanio-3α-il]trans-3,6-endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftalato dibromuro	290	1,2	1,3	57	0	+7	3
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]adipato dibromuro	400	1,5	2,1	80	0	+10	2
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	158	0,85	0,8	37	0	+3	3
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	142	0,85	0,85	37	0	+6	3
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	113	1,0	1,0	34	0	+3	3
bis[N-(4-propioniloxibencil)granatanio-3-il]ciclobutano-1,2-dicarboxilato dibromuro	128	0,95	0,7	37	0	+8	3
Compuestos comparativos							
rocuronio	350	1,5	3,2	47	0	0	7
mivacurio	135	1,5	3,6	17	0	0	10
bis[N-(pentil)tropanio-3α-il]sebacato dibromuro	300	2,0	6,9	50	0	0	4
bis[3-(fenil)prop-2-enil)tropanio-3α-il]1,10-decanodicarboxilato dibromuro	170	1,6	6,4	27	0	-10	4

TABLA 4

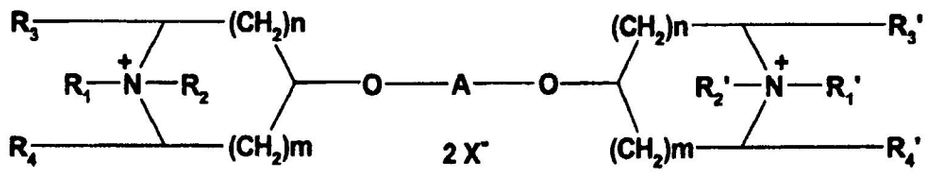
Mono	ED_{50}	Inicio	RI	Δ_{BP}	Δ_{HR}	N°
Compuestos nuevos						
bis[N-(4-acetoxibencil)tropanio-3α-il]glutarato dibromuro	61	1,2	1,6	0	0	5
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]succinato dibromuro	44	0,85	6.6	0	0	5
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]glutarato dibromuro	54	0.9	0.6	0	0	5
bis[N-(4-acetoxibencil)granatanio-3-il]adipato dibromuro	46	0.9	0.6	0	0	5
Compuestos comparativos						
rocuronio	34	1.9	2.4	0	0	3
mivacurio	13	3.5	5.6	0	0	6
atracurio	186	3.0	7.5	0	0	6

V2

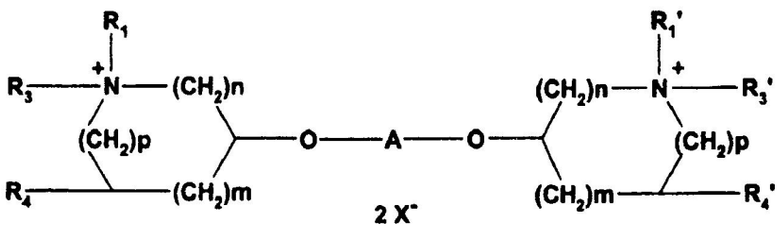
801.567

RESUMEN

Derivados de bis-amonio cuaternario de aralquilo y aralquenilo mono-aciloxi sustituidos de diésteres de alcanoles cíclicos de acuerdo a la Fórmula general a ó b



Fórmula a



Fórmula b

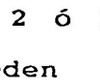
donde R_1 y R_1' son aralquilo o aralquenilo mono-aciloxi sustituido; R_2 y R_2' son alquilo o alquenilo; A es alcanodicarbonilo, alquenodicarbonilo, alquinodicarbonilo, cicloalcanodicarbonilo, cicloalquenodicarbonilo, biciclo-alcanodicarbonilo, bicicloalquenodicarbonilo, policiclo-alcanodicarbonilo, policicloalquenodicarbonilo o dicarbonilo aromático, normales o sustituidos; n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; p es 0, 1 ó 2; R_3 y R_3' son H, CH_3 ó alquilo inferior; R_4 y R_4' son H, CH_3 ó alquilo inferior; R_3 y R_4 juntos también pueden ser $-CH=CH-$, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó $-CH-CH-$, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0,

V3

-1, 2 ó 3; y R_3' y R_4' juntos también pueden ser -CH=CH-, $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$,



ó -CH - CH-, donde Y es CH_2, O ó S; h es 0, 1, 2 ó 3; k es 0, 1, 2 ó 3; donde R_1 y R_1', R_2 y R_2', R_3 y R_3', y R_4 y R_4' pueden ser iguales o diferentes; y X es un anión farmacéuticamente aceptable; tienen propiedades relajantes neuromusculares ventajosas.

Título

Relajantes neuromusculares de aralquilo y aralquenilo mono-aciloxi sustituidos.

Los folios 46 a 46 bis tarjetas $ 20102 $
6 marzo/2000 $-

Se retiro folios 47 y 48 correspondiente al
extracto para publicación

202041
15 feb 102

44

Industria y Comercio

DENCIA

SIC - INDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 49
Radicacion : 6.005913 [illegible]
Fecha [illegible] : 2000-03-01 17:20:11
[illegible] ite : 0.2 [illegible] 1 REGISTRO/ All PRESENTAC
[illegible]

NIT : 800178039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 5,391
FECHA : ENERO 24 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
[illegible]CLIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	760452	24/01/2000	13,458,500.00

C O N C E P T O

UNT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRASLADOS DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RECIBIDO

Folio 1008 - 800 - 018

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

45 50

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 20200913 20200008
Fecha (RAD): 2020-02-01 17:26:11 Folios: 49
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

☑	Nombre e identificación del solicitante	☑
☑	Nombre e identificación del inventor	☑
☑	Título o nombre de la invención	☑
☑	Descripción	☐
☑	Reivindicaciones	☑ 33
☑	Resumen	☑ 42
☑	Comprobante de pago	☑ 48

COMPLETA ☑ **INCOMPLETA**

Diseño Industrial ☐

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

COMPLETA **INCOMPLETA**

Elia Ledesma
FIRMA RESPONSABLE.

Fecha_____

46 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2000-02-02
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-00-5913
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentaciòn establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

47-82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,2 de Febrero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

2000-03-22
372

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N° 0-5913
CONCEPTO TÉCNICO N° 501 **IPC:**A61K31/435, 31/415, 31/55

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

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

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO X ver hoja(s) anexa(s)
☞La reivindicación 11 referente a un método de uso, tal como es reivindicado no es ningún método como tampoco un uso, ya que el encabezado no es consecuente con la parte caracterizante.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 22 de marzo de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

54
49

2000-03-30
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 0-055913

AUTO 0232

DISPONE

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

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 MAR 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 30 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 50

2000-03-22
372

Folio_____

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE Nº 0-5913
CONCEPTO TÉCNICO Nº 501 **IPC:**A61K31/435, 31/415, 31/55

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

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

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO X ver hoja(s) anexa(s)
☞La reivindicación 11 referente a un método de uso, tal como es reivindicado no es ningún método como tampoco un uso, ya que el encabezado no es consecuente con la parte caracterizante.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 22 de marzo de 2000

202012

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia