



D SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
E I Radicacion : 00006272 00000000 Folios: 33
IOI Fecha (AMD): 2000-02-02 15:54:53
 Trámite : 002 PATENTES 2 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social	HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.
No. de Identificación	
Representante Legal (Persona Jurídica)	
País de Domicilio	JAPÓN.
Departamento o Estado	FUKUI
Dirección	
Ciudad	KATSUYAMA-SHI
	Teléfono /

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre	JIMENA ESCOBAR URIBE	
Dirección y Domicilio	CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305	
Ciudad	SANTAFÉ DE BOGOTÁ	Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)	1. HIDEO KATO; 2. NORIYUKI KADO; 3. JUN SAKAGUCHI.
Identificación	
Dirección	1. KATSUYAMA-SHI, FUKUI, JAPÓN; 2. KATSUYAMA-SHI, FUKUI, JAPÓN; 3. KATSUYAMA-SHI, FUKUI, JAPÓN.
Ciudad	
Teléfono	

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención DERIVADO DE BENZAMIDA Y MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE.

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

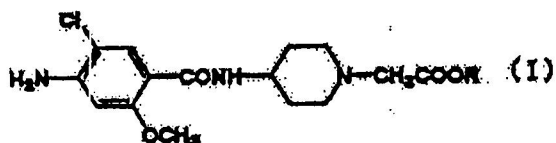
(33) País JAPÓN Fecha FEBRERO 4, 1999 (31) No. Solicitud 27030/1999

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

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 2202/P.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer la siguiente fórmula general :



en el cual R representa un grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono o una sal de el mismo, y un medicamento que contiene a dicho derivado como un ingrediente activo. El medicamento ejerce una excelente acción mejorada sobre la movilidad del tacto gastrointestinal, y se encuentra oralmente disponible con menores efectos colaterales. En consecuencia, el medicamento es extremadamente útil como un agente para el tratamiento terapéutico de enfermedades digestivas, como un agente para mejorar la función de movilidad del tacto gastrointestinal, etc.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	No.	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	No.	☐
Recibo de la tasa respectiva	No. 00 - 3, 183	☒
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 propiedad 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


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén.

T.P. No. 68.228

2302



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800171009 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00006272 00000000

Folios: 33

Fecha (AMD): 2000-02-02 15:54:53

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CASH : 00 3,183
FECHA : ENERO 14 DE 2000

***** COMBUSTION NITROGENO *****

DESCRIPCION	TIPO PAGO	BANCO	CCE	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
TRAMITE DE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	002 00 24 7	695952	17/01/2000	10,412,500.00

***** D E N O T A C I O N *****

DEBITO: PATENTADO 00 CERO TOTAL CONCEPTO

1. 000000-01-01 SOLICITUDES

1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN.

600,000.00

TOTAL :

1

600,000.00

DEBITO: SEISIENTOS CERO MIL PESOS



RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un novedoso derivado de benzamida o a una sal del mismo que ejerce un excelente efecto mejorador sobre la movilidad del tracto gastrointestinal y resulta de utilidad como un agente terapéutico de enfermedades digestivas, en particular, como un agente para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal.

Arte Previo

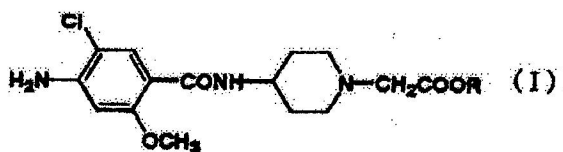
La Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar (Kokai) Nro. 5-262724/1993 presentada por el solicitante de la presente revela que el ácido 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acético y el derivado éster etílico del mismo ejercen acciones mejoradoras sobre las funciones del tracto gastrointestinal (acción mejoradora sobre la movilidad del tracto gastrointestinal superior y del tracto gastrointestinal inferior).

Los compuestos conocidos arriba mencionados han sido revelados en su carácter de mejoradores de la movilidad del tracto gastrointestinal superior e inferior. Sin embargo, el ácido 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acético padece de un problema de insuficiencia de capacidad de absorción oral. El derivado éster etílico del mismo también padece un problema en lo referido a la eficacia y seguridad, por ejemplo, no resulta adecuado para su administración por vía oral dado que provoca efectos colaterales indeseables como el vómito. En consecuencia, se ha buscado el desarrollo de un medicamento que posea una mejor capacidad de absorción oral que el ácido 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acético con menores o sin efectos colaterales como los causados por el derivado éster etílico del mismo.

Revelación de la Invención

Los inventores de la presente invención han realizado profundas investigaciones sobre el comportamiento de los ésteres de ácido acético del derivado de benzamida conocido anteriormente mencionado con el objeto de solucionar los problemas enunciados. Como resultado de ello han descubierto que los novedosos derivados de benzamida de la presente invención, es decir, derivados ésteres de un alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono con un mayor número de átomos de carbono que el derivado de benzamida conocido, demostraron inesperados e importantes efectos mejoradores sobre la movilidad del tracto gastrointestinal. Asimismo han descubierto que la acción emética causada por el derivado éster etílico fue reducida o eliminada en estos compuestos, y que éstos resultaron extremadamente útiles como agentes terapéuticos de enfermedades digestivas que pueden ser administrados por vía oral, en particular, como agentes para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal por ejemplo como estimuladores de la defecación. La presente invención fue concebida sobre la base de estos descubrimientos.

Así, la presente invención se refiere a novedosos compuestos representados por la siguiente fórmula general (I) o sus sales.



en la cual R representa un grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que posee entre 3 y 6 átomos de carbono.

De acuerdo a las realizaciones preferidas de la presente invención, se proveen compuestos representados por la fórmula general precedente (I) en la cual R representa un grupo alquilo que posee entre 4 y 5 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que posee entre 4 y 5 átomos de carbono. Por ejemplo, se proveen aquellos que poseen un grupo n-butilo o n-pentilo como R.

De acuerdo a otro aspecto de la presente invención, se proveen medicamentos que comprenden un compuesto representado por la fórmula general mencionada (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. Los medicamentos provistos por la presente invención resultan adecuados como, por ejemplo, agentes para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de enfermedades digestivas, en particular, como medicamentos para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se provee el uso de un compuesto representado por la fórmula general mencionada (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de los medicamentos mencionados; un método para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de una enfermedad digestiva que comprende el paso de administración a un mamífero, incluso un ser humano, de una cantidad terapéutica y/o preventivamente efectiva de un compuesto representado por la fórmula general precedente (I) o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo; y un método para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal que comprende el paso de administración a un mamífero, incluso un ser humano, de una cantidad terapéutica y/o preventivamente

efectiva de un compuesto representado por la fórmula general precedente (I) o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Mejor Modo para Llevar a la Práctica la Invención

En la fórmula general anterior (I) de acuerdo a la presente invención, el grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono representado por R puede ser lineal, ramificado, cíclico, o una combinación de los mismos, y preferentemente será lineal o ramificado. Los ejemplos del grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono incluyen, entre otros, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo tert-butilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopropil metilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo tert-pentilo, un grupo 1-ciclopropiletilo, un grupo 2-ciclopropiletilo, un grupo 2-metilciclopropilmetilo, un grupo ciclobutil metilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo, un grupo ciclopentil metilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquilo de cadena lineal o ramificada comprenden un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo tert-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo tert-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo, y similares.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) precedente de acuerdo a la presente invención pueden ser convertidos en sales, preferentemente sales fisiológicamente aceptables, de ser necesario. Las sales preparadas pueden además ser convertidas en compuestos base libres. Los ejemplos de sales de los compuestos de acuerdo a la presente invención incluyen a las sales de adición con ácido. Los ejemplos comprenden sales con ácidos minerales tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido

hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, sales con ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido trifluoroacético, ácido acrílico, ácido oleico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido malónico, ácido láctico, ácido glutárico, ácido sebáico, ácido glucónico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido undecanoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido p-toluensulfónico, ácido nicotínico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido 10-alcanforsulfónico, sustancias ópticamente activas de los mismos y similares.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) mencionada o sus sales de acuerdo a la presente invención pueden existir bajo cualquiera de las formas cristalinas de acuerdo a las condiciones de producción, así como también pueden presentarse como hidratos y solvatos. Las formas cristalinas, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos también caen dentro del alcance de la presente invención. Además, los compuestos representados por la fórmula general (I) mencionada de acuerdo a la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos según los tipos de R. Los compuestos ópticamente activos o diaestereómeros basados en uno o más átomos de carbono asimétricos, sus mezclas o racematos caen dentro del alcance de la presente invención.

Los ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de acuerdo a la presente invención incluyen a los

siguientes compuestos y sus sales. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

- (1) n-propil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (2) isopropil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (3) n-butil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (4) isobutil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (5) n-pentil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (6) isopentil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (7) n-hexil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (8) isohexil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato

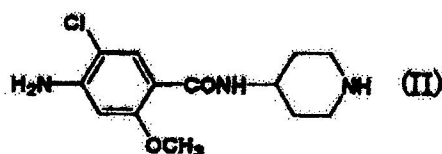
Los compuestos preferidos de la presente invención comprenden a los siguientes:

- (1) n-butil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato
- (2) n-pentil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato

Los compuestos representados por la fórmula general (I) mencionada de la presente invención pueden ser preparados, por ejemplo, a través de los métodos expuestos a continuación. Sin embargo, los métodos de preparación de los compuestos no se limitan a éstos.

De acuerdo a la primer realización en cuanto a la preparación de los compuestos de la presente invención, un compuesto representado por dicha fórmula general (I) puede ser preparado permitiendo que un compuesto amina representado por la siguiente fórmula general (II):

- 7 -



reaccione en un disolvente en presencia de una base con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (III):

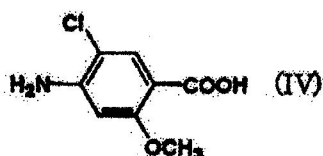


en la cual R mantiene la definición anterior, y X representa un átomo halógeno o un grupo saliente como por ejemplo un grupo p-toluensulfoniloxi y metanosulfoniloxi.

No existe limitación alguna en cuanto a los disolventes que se utilicen en la preparación siempre y cuando no inhiban la reacción. Los ejemplos comprenden a los disolventes alcohólicos como metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, y 2-metoxietanol, los disolventes hidrocarbónicos aromáticos como benceno, tolueno y xileno, los disolventes polares apróticos como etil acetato, acetona, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y dimetil sulfóxido y similares. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, las bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, e hidrógeno carbonato de potasio, y similares. La temperatura de reacción puede oscilar entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De acuerdo a la segunda realización en cuanto a la preparación de los compuestos de la presente invención, un compuesto representado por dicha fórmula general (I) puede ser preparado permitiendo que un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula (IV):

- 8 -



reaccione con un activador de ácido carboxílico de modo convencional a los efectos de convertir el ácido carboxílico en un cloruro ácido, anhídrido ácido mixto o similar, dejando luego que el producto resultante reaccione en un disolvente en presencia o ausencia de una base con un compuesto amina representado por la siguiente fórmula general (V):

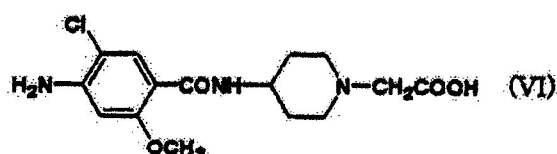


en la cual R mantiene la definición anterior.

Los ejemplos del activador de ácido carboxílico utilizado en la preparación anterior incluyen, entre otros, al tionil cloruro, oxalil cloruro, etil clorofornato, pivaloil cloruro, 1,1'-carbonildiimidazol, 1,3-diciclohexil carbodiimida, ácido propil fosfónico anhídrido y similares. No existe limitación alguna en cuanto a los disolventes que se utilicen en la preparación siempre y cuando no inhiban la reacción. Los ejemplos incluyen a los disolventes hidrocarbónicos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano, los disolventes hidrocarbónicos aromáticos como benceno, tolueno, y xileno, los disolventes polares apróticos como etil acetato, acetona, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y dimetil sulfóxido y similares. Los ejemplos de la base utilizada incluyen, por ejemplo, las bases orgánicas como trietilamina, N,N-diisopropil etilamina, 1,8-

diazabicyclo [5.4.0] -7-undeceno, piridina, y 4-dimetilamino piridina, las bases inorgánicas como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, e hidrógeno carbonato de potasio, y similares. La temperatura de reacción puede oscilar entre 0 grados C y la temperatura de reflujo del disolvente.

De acuerdo a la tercera realización en cuanto a la preparación de los compuestos de la presente invención, un compuesto representado por dicha fórmula general (I) puede ser preparado permitiendo que un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula (VI):



reaccione en un disolvente en presencia de una base con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (VII):



en la cual R mantiene la definición anterior, e Y representa un átomo halógeno o un grupo saliente como como por ejemplo un grupo p-toluensulfoniloxi y metanosulfoniloxi.

No existe limitación alguna en cuanto a los disolventes que se utilicen en la preparación siempre y cuando no inhiban la reacción. Los ejemplos comprenden a los disolventes polares apróticos como etil acetato, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, y dimetil sulfóxido y similares. Los ejemplos de la base incluyen las bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio,

carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, e hidrógeno carbonato de potasio, y las bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropil etilamina, metóxido de sodio, etóxido de sodio, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] -7-undeceno, y similares. La temperatura de reacción puede oscilar entre 0 grados C y la temperatura de reflujo del disolvente.

De acuerdo a la cuarta realización en cuanto a la preparación de los compuestos de la presente invención, un compuesto representado por dicha fórmula general (I) puede ser preparado permitiendo que un compuesto de ácido carboxílico representado por la mencionado fórmula (VI) reaccione en presencia de un catalizador ácido con un alcohol representado por la siguiente fórmula general (VIII):

HO-R (VIII)

en la cual R mantiene la definición anterior.

Los ejemplos del catalizador ácido utilizados en la preparación comprenden, entre otros, al cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluen sulfónico, y similares. El alcohol representado por la fórmula general (VIII) precedente es utilizado en una cantidad sumamente excesiva de modo tal que además pueda servir como disolvente de reacción. La temperatura de reacción puede oscilar entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los materiales iniciadores utilizados para la preparación de los compuestos de la presente invención son conocidos con unas pocas excepciones. Como para los compuestos novedosos, sus preparaciones están descriptas como Ejemplos de Referencia.

Los medicamentos que comprenden como un ingrediente activo el compuesto representado por la mencionada fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a la presente invención son por lo general administrados por vía oral en forma de cápsulas, tabletas, gránulos sutilizados, gránulos, polvos y jarabes o por vía parenteral mediante supositorios. Estas preparaciones pueden ser fabricadas de modo convencional incorporando uno o más aditivos farmacológica o farmacéuticamente aceptables al compuesto representado por dicha fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a la presente invención. Como aditivos farmacológica o farmacéuticamente aceptables para preparaciones para administración por vía oral o supositorios, es posible utilizar, por ejemplo, excipientes como lactosa, D-manitol, sucrosa, almidón de maíz, y celulosa cristalina; desintegradores como carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, almidón parcialmente pregelatinizado, croscarmelosa sódica, y crospovidona; aglomerantes como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y polivinil pirrolidona; lubricantes como estearato de magnesio, talco, aceite hidrogenado, dimetil polisiloxano, dióxido de silicio hidratado, dióxido de silicio coloidal, y cera de carnauba; plastificantes como trietil citrato, ésteres de glicerina de ácidos grasos, y polietilen glicol; agentes de recubrimiento tales como hidroxipropil metil celulosa, sucrosa, y óxido de titanio; bases como polietilen glicol, y grasa dura y similares.

Las dosis del medicamento de la presente invención pueden variar de acuerdo a los síntomas o la edad del paciente y aspectos similares. En general, en el caso de un adulto es posible administrar una dosis de 0.1 a 500

- 12 -

mg por vía oral, o de 0.01 a 300 mg por vía parenteral en una o varias tomas diarias.

Ejemplos

La presente invención será expuesta de un modo más detallado con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada en modo alguno a ellos.

Ejemplo 1: n-butil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato metanosulfonato

Una mezcla de 68.0 g de ácido 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acético, 27.5 g de carbonato de potasio y 510 ml de N,N-dimetil formamida seca fue agitada a 60 grados C de temperatura externa por espacio de 1.5 horas, agregándose por goteo una solución de 22.4 ml de n-butil bromuro en 26 ml de N,N-dimetil formamida seca. La mezcla continuó siendo agitada a la misma temperatura por espacio de 1.5 horas más. Luego se le agregó agua, y se procedió a extraer con etil acetato. El extracto fue sucesivamente lavado con agua y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada y secado, a continuación de lo cual se procedió a evaporar el disolvente. El residuo recibió n-heptano y los cristales precipitados fueron colectados por filtración a los efectos de obtener 57.6 g de cristales incoloros. El metanosulfonato del producto fue preparado de manera convencional y recristalizado a partir de isopropanol húmedo a los efectos de obtener cristales incoloros (p.f. 209-211.5 grados C).

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

Calculado % C, 48.63; H, 6.53; N, 8.51

Encontrado % C, 48.37; H, 6.81; N, 8.44

- 13 -

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 7 fueron obtenidos del modo descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2: n-propil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato metanosulfonato

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f.: 209-210 grados C

Análisis para $C_{18}H_{26}ClN_3O_4 \bullet CH_4O_3S$

Calculado % C, 47.54; H, 6.30; N, 8.75

Encontrado % C, 47.47; H, 6.41; N, 8.69

Ejemplo 3: isopropil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato hidrocloreuro

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f.: 125-130 grados C

Análisis para $C_{18}H_{26}ClN_3O_4 \bullet HCl \bullet 2H_2O$

Calculado % C, 47.37; H, 6.85; N, 9.21

Encontrado % C, 47.46; H, 6.67; N, 9.14

Ejemplo 4: isobutil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato metanosulfonato

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f.: 207-208 grados C

Análisis para $C_{18}H_{28}ClN_3O_4 \bullet CH_4O_3S \bullet 1/4H_2O$

Calculado % C, 48.19; H, 6.57; N, 8.43

Encontrado % C, 48.14; H, 6.80; N, 8.36

Ejemplo 5: n-pentil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato <metanosulfonato>

- 14 -

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f.: 202.5-203 grados C

Análisis para $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \bullet CH_4O_3S$

Calculado % C, 49.65; H, 6.75; N, 8.27

Encontrado % C, 49.46; H, 6.98; N, 8.22

<l-tartrato >

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f.: 155.5 – 156.5 grados C

Análisis para $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \bullet C_4H_6O_6$

Calculado % C, 51.29; H, 6.46; N, 7.48

Encontrado % C, 51.13; H, 6.30; N, 7.40

Ejemplo 6: isopentil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato metanosulfonato

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f.: 199.5 - 201 grados C

Análisis para $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \bullet CH_4O_3S \bullet 3/4H_2O$

Calculado % C, 48.36; H, 6.86; N, 8.06

Encontrado % C, 48.24; H, 6.64; N, 8.02

Ejemplo 7: n-hexil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato hidrocioruro

Aspecto: placas incoloras (isopropanol)

p.f.: 133-137 grados C

Análisis para $C_{21}H_{32}ClN_3O_4 \bullet HCl \bullet 1/2H_2O$

Calculado % C, 53.50; H, 7.27; N, 8.91

Encontrado % C, 53.26; H, 7.27; N, 8.82

Ejemplo 8: n-butil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato hidrocioruro

A una suspensión de 5.00 g de ácido 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acético en 75 ml de n-butanol se agregaron 1.80 g de ácido sulfúrico, y la mezcla fue sometida a reflujo por espacio de 3 horas. El disolvente de la mezcla de reacción fue evaporado, y el pH del residuo ajustado en 9-10 mediante la incorporación de carbonato de potasio acuoso. Luego, la mezcla fue extraída con cloruro de metileno. El extracto fue lavado con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada y secado, a continuación de lo cual se procedió a evaporar el disolvente. Al residuo se le agregó agua y se ajustó el pH en 2 mediante ácido hidrociorico al 10%. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración y lavados sucesivamente con agua y éter diisopropílico a los efectos de obtener 5.51 g de cristales amarillo claro. Los cristales fueron recrystalizados a partir de n-butanol a los efectos de obtener espigas marrón claro (p.f. 133 – 136.5 grados C). Los cristales fueron recrystalizados adicionalmente a partir de isopropanol a los efectos de obtener espigas incoloras (p.f. 141-144 grados C).

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculado % C, 50.45; H, 6.91; N, 9.29

Encontrado % C, 50.37; H, 6.58; N, 9.26

Ejemplo de Referencia 1: n-butil 4-tert-butoxicarbonilamino-1-piperidina acetato

Una suspensión de 1.00 g de 4-(tert-butoxicarbonil amino) piperidina y 0.72 ml de trietilamina en 6 ml de N,N-dimetilformamida seca fue agitada a una temperatura interna de 50 grados C, agregándosele por goteo una solución de 0.79 g de n-butil cloroacetato en 4 ml de N,N-dimetilformamida seca. La

- 16 -

agitación continuó a la misma temperatura durante 1 hora más. Luego la mezcla de reacción recibió agua y los cristales precipitados fueron colectados por filtración. Los cristales fueron lavados sucesivamente con agua y n-heptano a los efectos de obtener 1.46 g de escamas incoloras (p.f.: 115.5 – 116.5 grados C).

Análisis para $C_{16}H_{30}N_2O_4$

Calculado % C, 61.12; H, 9.62; N, 8.91

Encontrado % C, 60.90; H, 9.60; N, 8.88

Ejemplo de Referencia 2: n-butil 4-amino-1-piperidina acetato

Una solución de ácido hidrocórico en isopropanol (6 ml) fue incorporada a 1.35 g de n-butil 4-tert-butoxicarbonilamino-1-piperidina acetato, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 15 minutos. El disolvente fue evaporado, y al residuo se le agregaron 5 ml de tetrahidrofuran y 1.3 ml de trietilamina. El sólido precipitado fue filtrado y el disolvente del filtrado evaporado a los efectos de obtener 1.04 g de un aceite incoloro.

Espectro de masa m/z : 214 (M^+)

Espectro IR $\sqrt{(\text{liq})}$ cm^{-1} : 2960, 2940, 1746

Espectro RMN δ (CDCl_3) ppm: 0.93 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.37 (2H, sex, $J=7.5$ Hz), 1.45-1.55 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.86 (2H, d, $J=12$ Hz), 2.02 (2H, brs), 2.20-2.30 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.90 (2H, d, $J=12$ Hz), 3.21 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=7.5$ Hz).

Ejemplo 9: n-butil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato <metanosulfonato>

A una suspensión de 1065 g de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico en 11 L de tetrahidrofuran seco, se agregaron 821 ml de trietilamina, y la

- 17 -

mezcla fue agitada bajo enfriamiento con hielo por espacio de 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregaron por goteo 526 ml de etil cloroformato, y se procedió a agitarla bajo enfriamiento con hielo por espacio de 1.5 horas. Luego se le incorporó una solución de 1260 g de n-butil 4-amino-1-piperidina acetato en 2.4 L de tetrahidrofuran seco, y se procedió a agitarla bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. El sólido precipitado fue filtrado y el disolvente del filtrado fue evaporado. Al residuo se le agregó carbonato de potasio acuoso y se procedió a la extracción con metil isobutil quetona. El extracto fue lavado con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secado, a continuación se evaporó el disolvente. El residuo fue lavado con éter diisopropílico a los efectos de obtener 1759 g de cristales incoloros (base libre). El metanosulfonato del producto fue preparado de modo convencional, y recristalizado a partir de isopropanol húmedo a los efectos de obtener cristales incoloros (p.f: 209-211.5 grados C). El compuesto obtenido fue idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 1 en cuanto al espectro IR y RMN.

Utilizando la base libre arriba mencionada, se prepararon las siguientes sales de adición ácidas de manera convencional.

<Hidrobromuro>

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f: 198-201 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot HBr \cdot H_2O$

Calculado % C, 45.93; H, 6.29; N, 8.46

Encontrado % C, 45.85; H, 6.09; N, 8.41

<Nittrato>

Aspecto: prismas amarillos (isopropanol)

- 18 -

p.f: 168-170 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet HNO_3$

Calculado % C, 49.51; H, 6.34; N, 12.16

Encontrado % C, 49.52; H, 6.20; N, 12.10

<Sulfato>

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol húmedo)

p.f: 220-223 grados C (descomposición)

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet H_2O_4S$

Calculado % C, 46.01; H, 6.10; N, 8.47

Encontrado % C, 45.99; H, 5.93; N, 8.38

<Fosfato>

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f: 100-104 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet H_3O_4P \bullet 1/1H_2O$

Calculado % C, 45.60; H, 6.35; N, 8.40

Encontrado % C, 45.54; H, 6.08; N, 8.40

<Fumarato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol)

p.f: 178-180 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet C_4H_4O_4$

Calculado % C, 53.75; H, 6.28; N, 8.18

Encontrado % C, 53.49; H, 6.09; N, 8.15

<Maleato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol)

p.f: 124-126 grados C

- 19 -

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet C_4H_4O_4 \bullet 1/2H_2O$

Calculado % C, 52.82; H, 6.36; N, 8.03

Encontrado % C, 52.60; H, 6.19; N, 8.07

<p-Toluensulfonato>

Aspecto: espigas incoloras (isopropanol)

p.f: 208-211 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet C_7H_8O_3S$

Calculado % C, 54.78; H, 6.36; N, 7.37

Encontrado % C, 54.55; H, 6.34; N, 7.35

<L-tartarato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol)

p.f: 186-187 grados C (descomposición)

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet C_4H_6O_6$

Calculado % C, 50.41; H, 6.25; N, 7.67

Encontrado % C, 50.14; H, 6.13; N, 7.57

<Malonato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol-diisopropil éter)

p.f: 105-106 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet C_8H_4O_4 \bullet 1/2H_2O$

Calculado % C, 51.71; H, 6.51; N, 8.08

Encontrado % C, 51.41; H, 6.24; N, 8.18

<Succinato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol-diisopropil éter)

p.f: 110-111 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \bullet C_4H_6O_4$

- 20 -

Calculado % C, 53.54; H, 6.64; N, 8.14

Encontrado % C, 53.34; H, 6.50; N, 8.11

<D-(+)-Malato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol-diisopropil éter)

p.f: 111-112 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_5$

Calculado % C, 51.93; H, 6.44; N, 7.90

Encontrado % C, 51.76; H, 6.28; N, 7.93

<L-(-)-Malato>

Aspecto: prismas incoloros (isopropanol-diisopropil éter)

p.f: 111-112 grados C

Análisis para $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_5$

Calculado % C, 51.93; H, 6.44; N, 7.90

Encontrado % C, 51.71; H, 6.30; N, 7.87

Ejemplo de Formulación 1 (Tableta)

Los siguientes ingredientes fueron mezclados de modo convencional a los efectos de obtener una tableta.

- 21 -

Compuesto del Ejemplo 1 (o 9)	5 mg
Lactosa	cantidad suficiente
Almidón de maíz	15 mg
Polivinilpirrolidona	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4 mg
Polietilen glicol	0.5 mg
<u>Oxido de titanio</u>	<u>0.5 mg</u>
	100 mg

Ejemplo de Formulación 2 (Cápsula)

Los siguientes ingredientes fueron mezclados de modo convencional e incorporados a una cápsula dura a los efectos de obtener una cápsula.

Compuesto del Ejemplo 9	10 mg
Lactosa	cantidad suficiente
Carboximetil celulosa de calcio	5 mg
Hidroxipropil celulosa	1 mg
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1 mg</u>
	80 mg

Ejemplo de Formulación 3 (Polvo)

Los siguientes ingredientes fueron mezclados de modo convencional a los efectos de obtener un polvo.

Compuesto del Ejemplo 9	10 mg
Lactosa	cantidad suficiente
D-manitol	500 mg
Hidroxipropil celulosa	20 mg
<u>Talco</u>	<u>2 mg</u>
	1000 mg

Ejemplo de Formulación 4 (Supositorio)

Los siguientes ingredientes fueron mezclados de modo convencional a los efectos de obtener un supositorio.

Compuesto del Ejemplo 9	5 mg
<u>Grasa dura</u>	<u>1295 mg</u>
	1300 mg

Los efectos sobre la movilidad colónica en perros conscientes son ilustrados como ejemplos que demuestran los excelentes efectos de los compuestos de la presente invención, mientras que los resultados de los ensayos que demuestran sus acciones eméticas en hurones constituyen un efecto colateral. El compuesto del Ejemplo 5 fue utilizado como una sal de ácido metanosulfónico, en tanto los siguientes compuestos revelados en la Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar Nro. 5-262724/1993 fueron empleados como compuestos de referencia.

Compuesto de referencia 1: ácido 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acético hidrocloreto,

Compuesto de referencia 2: etil 4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-1-piperidina acetato hidrocloreto.

Ejemplo de Prueba 1: Efecto sobre la movilidad colónica en perros conscientes

De acuerdo al método de Itoh y otros (Japanese J. Smooth Muscle Research, tomo 13, página 33, 1976; o Gastroenterologia Japonica, tomo 12, Nro. 4, página 18, 1977) se suturó crónicamente un transmisor-receptor de deformación en el colon ascendente de perros sabuesos de ambos sexos con

un peso de 7.9 a 12.0 kg bajo anestesia general en una dirección tal que permitió la medición de las contracciones de los músculos circulares de una porción del colon ascendente a 10 cm del ciego en el ano. Se implantó una cánula en la pared duodenal a los efectos de poder utilizarla como un catéter para la administración intra-duodenal. Pasadas 2 semanas o más desde la cirugía, los compuestos de prueba disueltos en solución salina conteniendo 1% de ácido láctico fueron administrados por vía intra duodenal (i.d.) a los perros transcurridas 2 horas o más desde el momento de haber recibido alimentos. Se observó la aparición de importantes contracciones en el colon ascendente durante 40 minutos luego de la administración. Los resultados son listados en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto bajo ensayo	Número de perros sometidos al ensayo	Dosis (mg/kg, i.d.)	Número de perros que experimenta una importante contracción colónica
Control	5	0	0
Ejemplo 1	4	1.0	4
Ejemplo 2	5	1.0	4
Ejemplo 4	5	1.0	5
Ejemplo 5	5	1.0	4
Ejemplo 7	5	1.0	4
Compuesto de referencia 1	5	1.0	0
Compuesto de referencia 2	4	1.0	4

Los compuestos de la presente invención exhibieron un efecto de contracción colónica extremadamente fuerte con relación al compuesto de referencia 1 por administración vía intra-duodenal, y un efecto de contracción colónica casi comparable al del compuesto de referencia 2.

Ejemplo de Prueba 2: Acción emética en hurones

Cada compuesto de prueba disuelto en una solución acuosa de dimetil sulfóxido al 10% fue administrado a hurones machos, con un peso entre 0.9 y 13 kg, y 16 horas de ayuno, luego de lo cual se observó la incidencia del vómito durante las dos horas posteriores.

Los resultados son listados en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto bajo ensayo	Número de hurones sometidos al ensayo	Dosis (mg/kg, p.o)	Número de hurones que vomitaron
Control	8	0	0
Ejemplo 1	8	10	0
Ejemplo 2	8	10	2
Ejemplo 4	8	10	1
Ejemplo 5	8	10	0
Ejemplo 7	8	10	1
Compuesto de referencia 1	8	10	0
Compuesto de referencia 2	8	10	8

La incidencia del vómito observada para el compuesto de referencia 2 administrado por vía oral no fue inducida o fue ligeramente inducida por los compuestos de la presente invención.

Aplicabilidad Industrial

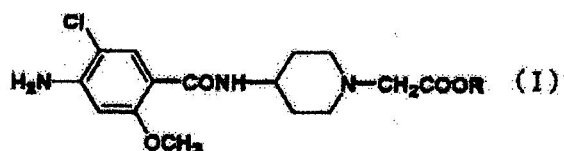
Los novedosos derivados de benzamida o sus sales ejercen excelentes efectos mejoradores sobre la movilidad del tracto gastrointestinal y se encuentran oralmente disponibles con reducidos efectos colaterales, como consecuencia de lo cual, son extremadamente útiles como medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de enfermedades digestivas, o

- 25 -

agentes para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal por ejemplo en calidad de agentes de estimulación de la defecación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por la siguiente fórmula general:



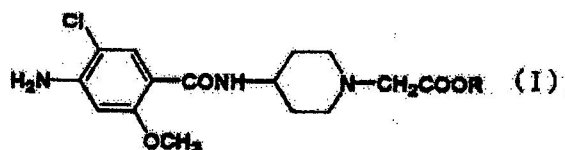
en la cual R representa un grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono, o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 o su sal caracterizado porque R es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que posee entre 3 y 6 átomos de carbono.
3. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 o su sal caracterizado porque R es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que posee entre 4 y 5 átomos de carbono.
4. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 o su sal caracterizado porque R es un grupo n-butilo o n-pentilo.
- ? 5. Un medicamento caracterizado porque comprende un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente activo.
6. El medicamento de acuerdo a la Reivindicación 5 caracterizado porque se lo utiliza para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de una enfermedad digestiva.
7. El medicamento de acuerdo a la Reivindicación 5 caracterizado porque se lo utiliza para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal.

7. 8. Un agente para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal caracterizado porque comprende un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente activo.
- x 9. El uso un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por aplicarse a la fabricación de un medicamento de acuerdo a la Reivindicación 6 o 7.
10. Un método para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de una enfermedad digestiva caracterizado por comprender el paso de administración a un mamífero, incluido un ser humano, de una cantidad terapéutica y/o preventivamente efectiva de un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.
11. Un método para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal caracterizado por comprender el paso de administración a un mamífero, incluido un ser humano, de una cantidad terapéutica y/o preventivamente efectiva de un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.

Resumen de la Invención

Un novedoso derivado de benzamida representado por la siguiente fórmula general:



en la cual R es un grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono o una sal del mismo, y un medicamento que contiene a dicho derivado como un ingrediente activo. El medicamento ejerce una excelente acción mejoradora sobre la movilidad del tracto gastrointestinal, y se encuentra oralmente disponible con menores efectos colaterales. En consecuencia, el medicamento es extremadamente útil como un agente para el tratamiento terapéutico de enfermedades digestivas, como un agente para mejorar la función de movilidad del tracto gastrointestinal, etc..

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00 -6272

(51) INT. CL.: A 61K 31/165 // 31/445

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 2000 -02-02

(71) SOLICITANTE: HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.
domiciliada en Katsuyama-Shi, Fukui, Japón.

(30) PRIORIDAD: SÍ
(31) No. DE SOLICITUD: 27030/1999

(72) INVENTORES: HIDEO KATO (Katsuyama-Shi, Fukui,
Japón); NORIYUKI KADO (Katsuyama-Shi, Fukui,
Japón); JUN SAKAGUCHI (Katsuyama-Shi, Fukui,
Japón).

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Febrero 4, 1999

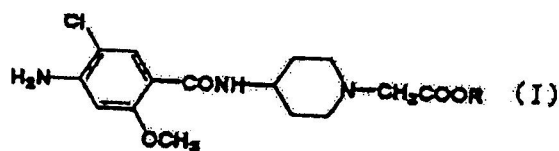
(33) PAÍS: JAPÓN

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: DERIVADO DE BENZAMIDA Y MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE.

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con la siguiente fórmula general :



en el cual R representa un grupo alquilo que posee entre 3 y 6 átomos de carbono o una sal de el mismo, y un medicamento que contiene a dicho derivado como un ingrediente activo. El medicamento ejerce una excelente acción mejorada sobre la movilidad del tacto gastrointestinal, y se encuentra oralmente disponible con menores efectos colaterales. En consecuencia, el medicamento es extremadamente útil como un agente para el tratamiento terapéutico de enfermedades digestivas, como un agente para mejorar la función de movilidad del tacto gastrointestinal, etc.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

34
32

Patente de Invención

☒

Modelo de Utilidad

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00006272 00000000 Folios: 33
Fecha (AMD): 2000-02-02 15:54:53
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

- ☒ Nombre e Identificación del solicitante - 1
- ☒ Nombre e Identificación del inventor - 1
- ☒ Título o nombre de la invención - 1
- ☒ Descripción - 3
- ☒ Reivindicaciones - 2
- ☒ Resumen - 1
- ☒ Comprobante de pago - 2

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

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


FIRMA RESPONSABLE.

Fecha _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-02-03
430

EXPEDIENTE 0-6272

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

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

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

Santafé de Bogotá, D.C., 3 de febrero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

Folio 36,
34

RADICACIÓN Nº 00-6272

CONCEPTO TÉCNICO Nº 543 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/165 // 31/445

2000-03-27
372

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

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

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 27/00

-----cód 202010-----
EXAMINADOR TÉCNICO

37
35

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 543

EXPEDIENTE N° 0-6272

IPC A61K 31/165 // 31/ 445

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un medicamento, este debe caracterizarse por cada uno de sus componentes y no simplemente por tener un compuesto como principio activo. Esto con el fin de poder precisar el alcance de la invención. Por este motivo, la reivindicación 5 debe corregirse.

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y precisas de forma tal que permitan delimitar el alcance de la invención. Por este motivo, la reivindicación 8 debe modificarse; ya que el agente que se desea proteger no se encuentra definido como tal.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 9 debe corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

En el resumen que aparece en el extracto para publicación, debe revisarse y corregirse el término "tacto gastrointestinal".

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

Santa Fe de Bogotá D.C., 27 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

2000-04-06
430

EXPEDIENTE 0-6272

AUTO 0264

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor xxxx, 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, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

04 ABR 2000

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 08 ABR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA