



TE Radicación : 00014724 00000000
ICI (Fecha A/D): 2023-03-01 15:55:27
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 34

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social SANOFI-SYNTHELABO sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio FRANCIA

Departamento o Estado _____

Dirección 174 Avenue de France 75013, Paris, Francia

Ciudad PARIS Teléfono 009 33 1 41 2412 42

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6°

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 3 26 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(2) Nombre del Inventor(es) Lohead Alistair, Galli Frédéric, Jegham Samir y Samson Axelle

Identificación 95, rue de Paris, 94220 Charenton, Francia; 6, avenue de Rueil, 92420 Vau-

Dirección cresson, Francia; 201, Chemin de la Draille, 34980 Montferrier-sur-Lez,

Ciudad Francia y 12, rue Louis Braille, 75012 Paris, Francia.
Charenton, Vaucresson, Montferrier-sur-Lez. Teléfono 009 33 1 41 2412 42

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención " DERIVADOS DE PIRIDOPIRANOACEPINAS SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA. "

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

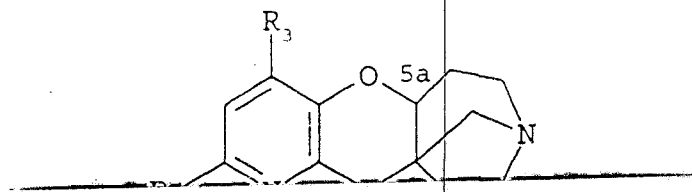
(33) País FR (32) Fecha 05-03-99 (31) No. Solicitud 9902784

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de formula general (I)



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 S.I.C. 19.670 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela 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 | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00014724 00000000 Folios: 34
Fecha (AMD): 2020-03-01 15:55:27
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESIDUO ORIGINAL DE 00000000 : 13,000
FECHA : FEBRERO 25 DE 2020

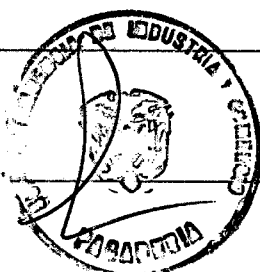
CONDICIONACION

CONDICIONANTE	TIPO PAGO	BANCO	CONCEPTO	CUOTA	NÚM. PAGO	V. PAGO
CONDICIONANTE	CONDICIONACION	BANCO POPULAR	CONDICION	000 00004 9	750155	7,174,500.00

CONDICION DE PAGO

CONDICIONANTE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
CONDICIONANTE	TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE N.	100,000.00
	TOTAL	100,000.00

CONDICIONANTE DE 00000000



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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

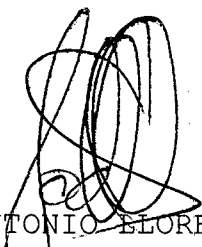
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



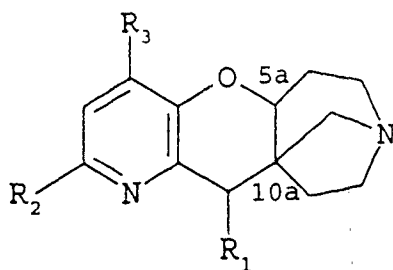
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

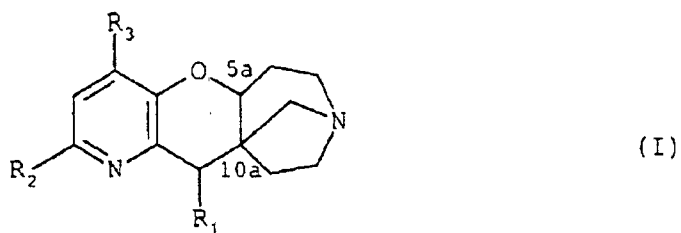
RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de formula general (I)



en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fenilalquilo, fenilhidroxialquilo, furanilalquilo o furanilhidroxialquilo, R₂ representa ya sea un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometilo, ciano, hidroxilo, nitro, acetilo, alquilo, alcoxi amino de fórmula general NR₄R₅ en la cual R₄ y R₅ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o forman, con el átomo de hidrógeno que los contiene un ciclo en C₄-C₇ ya sea un grupo fenilo o naftilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, nitro, acetilo, alquilo, alcoxi o metilendioxi y R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo.

La presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula general (I)



en la cual

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo (C_1-C_4) alquilo, un grupo fenil (C_1-C_4) alquilo, un grupo fenilhidroxi (C_1-C_4) alquilo, un grupo furanil (C_1-C_4) alquilo o un grupo furanilhidroxi (C_1-C_4) alquilo,

R_2 representa ya sea un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometilo, ciano, hidroxilo, nitro, acetilo, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi o un grupo de fórmula general NR_4R_5 en la cual R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo o (C_1-C_4) alcanilo y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo, o bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno que los contiene, un ciclo en C_4-C_7 , ya sea un grupo fenilo o naftilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, nitro, acetilo, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, metilendioxi enlazado en las posiciones 2 y 3 del ciclo fenilo y

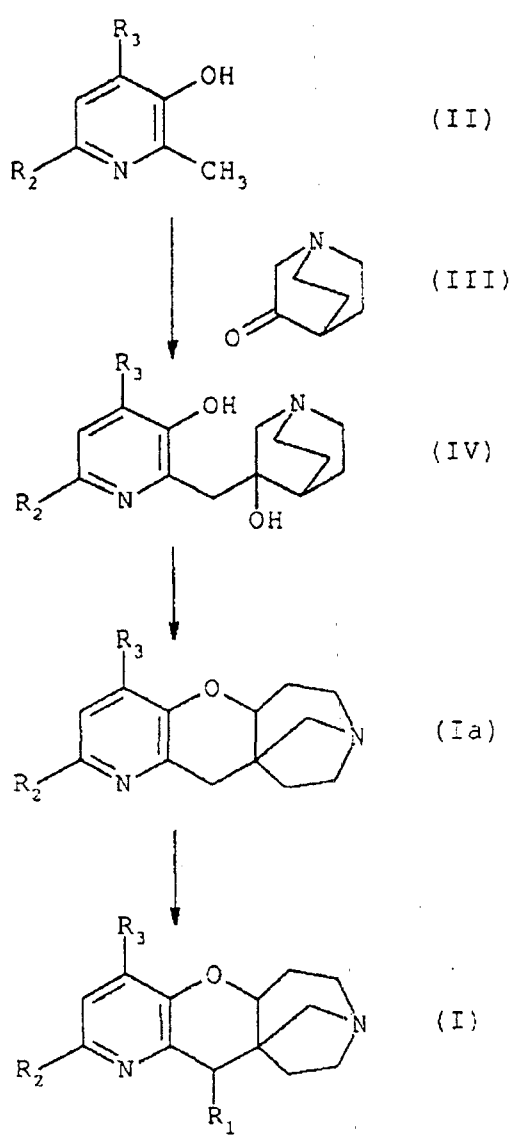
R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden existir en

estado de bases o de de sales de adición a ácidos. Por otro lado, al ser simétricos los átomos en posiciones 5a y 10a, un compuesto puede existir en forma de isómeros geométricos y ópticos puros o de mezclas de estos últimos.

De acuerdo con la invención, pueden prepararse los compuestos de fórmula general (I) por un procedimiento ilustrado por el siguiente esquema.

Esquema



Se hace reaccionar un 2-metilpiridin-3-ol de fórmula general (II), en la cual R_2 y R_3 son tal como se han definido anteriormente, con un alquillitio, luego se condensa el intermedio así obtenido con la 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona de fórmula (III), a baja temperatura y en un solvente aprótico tal como el tetrahidrofurano.

Se obtiene un compuesto de fórmula general (IV), sobre el cual se puede, si se desea, introducir o modificar los sustituyentes R_2 y R_3 según cualquiera de los métodos conocidos por el especialista.

Se somete luego el compuesto de fórmula general (IV) a una deshidratación acompañada por un reacondicionamiento en medio ácido, por ejemplo el ácido metansulfónico o el ácido sulfúrico a alta temperatura.

Se obtiene un compuesto de fórmula general (Ia), sobre el cual pueden modificarse los sustituyentes R_2 y R_3 y/o introducir el sustituyente R_1 según cualquiera de los métodos conocidos por el especialista.

Los compuestos de partida de fórmulas (II) y (III) están disponibles en el comercio ($R_2=R_3=H$) o pueden ser preparados según métodos conocidos.

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis elementales y los espectros I.R. y R.M.N., así como los espectros de difracción de rayos X, en ciertos casos, confirman las estructuras de los

compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1era. columna de la tabla presentada más adelante.

En los nombres de los compuestos, el guión "-" forma parte del término.

Ejemplo 1 (Compuesto n° 1)

Clorhidrato de (trans)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metano pirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

1.1. 3-[(3-Hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol.

En un matraz de triple cuello de 2000 ml se introducen 52,9 g (484 mmoles) de 2-metil-3-hidroxipiridina en solución en 1300 ml de tetrahidrofurano bajo argón. Se enfría la solución a -56°C y se agregan 750 ml (975 mmoles) de una solución de 1-metilpropiltio 1,3 M en el ciclohexano, por goteo, en 3 hs., manteniendo la temperatura inferior a -50°C. Al final de la adición, se deja que la temperatura se eleve hasta -4°C en 45 min, luego se enfría nuevamente a -58°C para agregar 60,6 g (484 mmoles) de 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona en solución en 250 ml de tetrahidrofurano, por goteo, en 40 min. Se deja que la temperatura retome temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 20 hs. Se enfría la mezcla reactiva a 4°C y se hidroliza agregando 110 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico a 36%. Se agregan 400 ml de agua,

se decantan las dos fases y se extrae la fase orgánica con agua. Se reúnen las fases acuosas, se enfría el medio a 4°C y se agrega una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio hasta pH 8,4. Se filtra el precipitado obtenido y se lo seca al vacío a 80°C, obteniéndose así 62,5 g de producto.

Punto de fusión: 270-272°C.

1.2. Clorhidrato de (trans)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

En un matraz de 50 ml se introducen 2,34 g (10 mmoles) de 3-[(3-Hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol en solución en 10 ml de ácido metansulfónico y se calienta a 180°C durante 48 hs.

Se enfría el medio reactivo y se lo vierte en hielo. Se alcaliniza agregando una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/1 de cloroformo, metanol y amoníaco. Se obtiene el producto en forma de base que se salifica agregando una solución de ácido clorhídrico en el etanol. Se aísla 1,55 g de clorhidrato.

Punto de fusión: >300°C.

Ejemplo 2 (Compuesto n° 2)

Clorhidrato de (5aS,10aR)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

2.1. (3R,5R)-(-)-O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (5aS,10aR)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano [2,3-d]acepina (1:2).

En un matraz de 500 ml se introducen 15,335 g (0,0709 mol) de (trans)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina en 50 ml de acetato de etilo. Se agrega una solución de 50,83 g (0,142 mol) de ácido(3R,5R)-(-)-O,O'-dibenzoil-L-tartárico en 50 ml de acetato de etilo, se evapora el solvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en 885 ml de una mezcla 7/3 de agua y de etanol hasta el reflujo. Luego de enfriar se recogen los cristales obtenidos por filtrado y se los recrystaliza en 50 ml de propan-2-ol en caliente.

Luego del enfriamiento se obtienen 13,7 g de cristales. Punto de fusión: 145-148°C ; $[\alpha]^{20}_D = -104,3^\circ$ (c=0,5, MeOH).

2.2. Clorhidrato de (5aS,10aR)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

El tratamiento del compuesto precedente con una solución acuosa de carbonato de potasio, seguido de una extracción con diclorometano, permite obtener 3,1 g (0,0143 mol) de compuesto en forma de base.

Punto de fusión: 69-71°C.

$[\alpha]^{20}_D = -75,4^\circ$ (c=1, MeOH).

En un matraz de 50 ml se coloca en solución esta base en 10 ml de etanol, se agregan 6 ml (0,030 mol) de una solución

de ácido clorhídrico a 6 M en el propan-2-ol, se concentra la mezcla a seco bajo presión reducida, se retoma el residuo en 40 ml de propan-2-ol, se calienta hasta el reflujo y se agregan 5 ml de etanol. Luego de enfriar se recogen los cristales obtenidos por filtrado y se los seca bajo presión reducida, obteniéndose 3,4 g de cristales blancos.

Punto de fusión: 330°C ; $[\alpha]^{20}_D = -85,3^\circ$ (c=1, MeOH).

Ejemplo 3 (Compuesto N°4).

(trans)-2-Bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina.

3.1. 3-[(6-Bromo-3-hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabicyclo [2.2.2]octan-3-ol.

En un matraz de 1000 ml se introducen 52,23 g (0,223 mol) de 3-[(3-hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabicyclo [2.2.2]octan-3-ol en suspensión en 500 ml de agua a temperatura ambiente. Se agregan 26,7 g (0,669 mol) de hidróxido de sodio en solución en 350 ml de agua y 26,5 g (0,223 mol) de bromuro de potasio, luego se agita hasta disolverlo completamente antes de agregar 11,5 ml (0,223 mol) de bromo, por goteo, en 2 hs.

Se deja agitando durante 18 hs. a temperatura ambiente, luego se neutraliza el medio reactivo agregando 23 ml de ácido acético. Se lo enfría en un baño de hielo y se filtra el precipitado obtenido. Se concentran las aguas madres y se tritura el precipitado obtenido en el propan-2-ol, se lo filtra y se lo enjuaga, obteniéndose 27,9 g de producto.

Punto de fusión: 215-221°C.

3.2. (trans)-2-Bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metano pirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina.

En un matraz de 100 ml se introducen 6,1 g de 3-[(6-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta la mezcla a 130°C durante 72 hs., luego se la enfría a temperatura ambiente y se la vierte sobre hielo. Se alcaliniza la fase acuosa a pH 10 agregando una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/4 de diclorometano, metanol y amoníaco, obteniéndose 1,2 g de producto.

Punto de fusión: 157-159°C.

Ejemplo 4 (Compuesto N°28)

Bromhidrato de trans-(-)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (1:1).

4.1. (3R,5R)-(-)-O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (5aS,10aR)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano [2,3-d]acepina (1:2).

En un matraz de 50 ml se introduce 0,3 g (1 mmol) de (trans)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina en solución en 10 ml de acetato de

etilo, se agrega 0,358 g (1 mmol) de ácido 0,0'-(-)-dibenzoil-L-tartárico en solución en 3 ml de acetato de etilo, se evapora el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en 5 ml de propan-2-ol caliente. Luego de enfriar se recogen los cristales obtenidos por filtrado y se los seca al vacío, obteniéndose 0,12 g de cristales.

Punto de fusión: 200°C.

$[\alpha]^{20}_D = -106^\circ$ (c=0,5, MeOH).

4.2. Bromhidrato de *trans*-(-)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (1:1).

El pasaje a la base se efectúa tratando el compuesto precedente con una solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de una extracción con diclorometano.

En un matraz de 100 ml se coloca en solución 0,3 g (1 mmol) de base en 30 ml de propan-2-ol. Se agrega 0,36 ml (2 mmoles) de una solución de ácido bromhídrico al 33% en el ácido acético. Luego de enfriar a 4°C se recogen los cristales obtenidos por filtrado y se los seca al vacío, obteniéndose 0,25 g de cristales blancos.

Punto de fusión: 350-352°C ; $[\alpha]^{20}_D = -76,3^\circ$ (c=0,5 MeOH).

Ejemplo 5 (Compuesto N°24)

Clorhidrato de *trans*-(-)-2-cloro-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

Se disuelve 0,2 g (0,68 mmol) de *trans*-(-)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano

[2,3-d]acepina en 4 ml de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y se calienta a 180°C en un tubo sellado durante 48 hs. Se evapora la fase acuosa y se recrystaliza el residuo en el propan-2-ol, obteniéndose 0,075 g de cristales. Punto de fusión: 339-344°C ; $[\alpha]^{20}_D = -81^\circ$ (c=0,5 MeOH).

Ejemplo 6 (Compuesto N°27)

Bromhidrato de (trans)-2-ciano-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2', 3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (1:1).

En un matraz de 50 ml se coloca en solución 0,45 g (1,52 mmol) de trans)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metano pirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina en 8 ml de piridina, se agregan 0,205 g (2,29 mmoles) de cianuro de cobre y se calienta hasta el reflujo durante 30 hs.

Se agregan 75 ml de diclorometano y se lava la fase orgánica con 45 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego con 75 ml de agua. Luego de secar y concentrar la fase orgánica bajo presión reducida, se obtiene 0,22 g del producto esperado. Se lo coloca en solución en el propan-2-ol y se lo trata con un equivalente de ácido bromhídrico en solución al 33% en el ácido acético. Se obtiene luego de enfriar, recoger los cristales por filtrado y secar al vacío, 0,21 g de producto.

Punto de fusión: 329-332°C.

Ejemplo 7 (Compuesto N°10)

Bromhidrato de (trans)-2-(4-metilfenil)-5a,6,7,9,10,11-

hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

En un reactor de 10 ml se introduce 0,3 g (1 mmol) de (trans)-2-bromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido [2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina en 6 ml de tolueno, 0,193 g (1,4 mmol) de ácido 4-metilfenilborónico, 0,072 g (0,06 mmol) de paladio tetraquis(trifenilfosfina, 1 ml (2 mmoles) de carbonato de sodio en solución acuosa 2 M y 0,05 ml de etanol, y se calienta el medio reactivo hasta el reflujo durante 72 hs.

Luego de decantar, se deposita la fase orgánica sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, metanol y amoníaco.

Se obtiene 0,31 g de producto que se salifica con dos equivalentes de ácido bromhídrico en solución en el ácido acético.

Punto de fusión: 355°C.

Ejemplo 8 (Compuesto N°5)

Clorhidrato de (trans)-11-metil-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (2:1).

En un matraz de triple cuello de 100 ml se introduce 0,43 g (2 mmoles) de (trans)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfría el medio reactivo a -78°C para agregar 1,2 ml (3 mmoles) de butillitio 2,5 M en el hexano, por goteo, y se continúa agitando a -78°C durante 30 min.

Se agrega 0,19 ml (3 mmoles) de yodometano y se deja que la mezcla se caliente lentamente hasta temperatura ambiente antes de agregar 100 ml de agua y de extraer con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se la evapora bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metanol y amoníaco. Se trata el producto obtenido con dos equivalentes de ácido clorhídrico en solución en el propan-2-ol y se aísla por filtrado 0,15 g de cristales.

Punto de fusión: >330°C.

Ejemplo 9 (Compuesto N°9)

Bromhidrato de (*trans*)- α -furan-3-il-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-10H-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina-11-metanol (2:1).

Se trata 0,43 g (2 mmoles) de (*trans*)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina con furano-3-carboxaldehído en las condiciones descritas en el ejemplo 8.

Luego de salificar con 2 equivalentes de ácido bromhídrico en el ácido acético, se obtiene 0,3 g de compuesto.

Punto de fusión: 69-73°C con descomposición.

Ejemplo 10 (Compuesto N°26)

Bromhidrato de (*trans*)-2,4-dibromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (1:1).

10.1. 3-[(4,6-dibromo-3-Hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabíciclo[2.2.2]octan-3-ol.

En un matraz de 2000 ml se introduce una solución de 24 g (0,426 mol) de hidróxido de potasio en 600 ml de agua, se agregan 50,0 g (0,213 mol) de 3-[(3-hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabíciclo[2.2.2]octan-3-ol, luego por goteo en 40 min, una solución de 10,93 ml (0,213 mol) de bromo y 152,4 g (1,280 mol) de bromuro de potasio en 600 ml de agua, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 hs.

Se ajusta el pH a 7,5 agregando ácido acético, se agita durante 1 h. Se filtra, se seca el sólido obtenido, se lo retoma en 1000 ml de etanol y se calienta la suspensión obtenida durante 2 hs.

Luego de enfriar se recoge el precipitado mediante filtrado y se lo seca.

Se obtienen 21,24 g de sólido.

Punto de fusión: 260-265°C.

10.2. Bromhidrato de (trans)-2,4-dibromo-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]acepina (1:1).

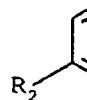
En un matraz de 500 ml se introducen 10 g (25 mmoles) de 3-[(4,6-dibromo-3-hidroxipiridin-2-il)metil]-1-azabíciclo[2.2.2]octan-3-ol, se agregan 150 ml de ácido sulfúrico concentrado y 3,6 g (25 mmoles) de pentóxido de fósforo y se calienta la mezcla a 150°C durante 48 hs.

Se la enfría, se la vierte sobre 300 g de hielo, se ajusta el pH a 10 agregando amoníaco y se lo extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se la filtra, se evapora el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de cloroformo, metanol y amoníaco. Luego de salificar el sólido obtenido con un equivalente de ácido bromhídrico en el ácido acético, se obtienen 3,53 g de bromhidrato.

Punto de fusión: 320°C con descomposición.

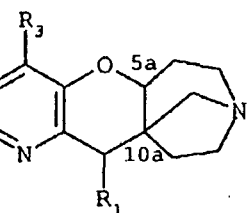
La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de la invención. En las columnas "R₁" y "R₂", "C₆H₅", "C₆H₄" y "C₆H₃" designan, respectivamente, grupos feniles no sustituido, monosustituídos o disustituídos. Se indican los sustituyentes y sus posiciones. "C₄H₃O" designa un grupo furan-3-ilo. "2-C₁₀H₇" designa un grupo naftalen-2-ilo. La columna "5a,10a" indica la configuración de los centros quirales 5a y 10a y "+/-" designa un racemato. En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en estado de base, "HCl" designa un clorhidrato, "HBr" designa un bromhidrato, "dbL" designa un dibenzoil-L-tartrato y "dbD" designa un dibenzoil-D-tartrato. Se indican las proporciones molares ácido:base.

En la columna "F(°C)", "(d)" indica un punto de fusión con descomposición.



N°	R_1	R_2	R_3
1	H	H	H
2	H	H	H
3	H	H	H
4	H	Br	H
5	CH_3	H	H
6	CH_2CH_3	H	H
7	$CH_2C_6H_5$	H	H
8	$CH(OH)C_6H_5$	H	H
9	$CH(OH)-3-C_6H_5O$	H	H
10	H	$C_6H_4-4-CH_3$	H
11	H	C_6H_5	H

Tabla



(I)

5a, 10a	Sal	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
(+/-)	HCl 2:1	>300	-
S, R	dbL 1:1	145-148	-104,3 c=0,5, MeOH
	-	69-71	-75,4 c=1, MeOH
	HCl 2:1	330	-85,3 c=1, MeOH
R, S	-	69-71	+75 c=1, MeOH
(+/-)	-	157-159	-
(+/-)	HCl 2:1	>330	-
(+/-)	HBr 2:1	170 (d)	-
(+/-)	HBr 2:1	274-276	-
(+/-)	HCl 2:1	231-233	-
(+/-)	HBr 2:1	69-73 (d)	-
(+/-)	HBr 2:1	355	-
(+/-)	HBr 1:1	350-359	-

16

N°	R ₁	R ₂	R ₃	5a, 10a	sal	F (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
12	H	C ₆ H ₄ -4-OCF ₃	H	(+/-)	-	120-121	-
13	H	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	H	(+/-)	-	120	-
14	H	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	H	(+/-)	-	203 (d)	-
15	H	C ₆ H ₄ -3-COCH ₃	H	(+/-)	HBr 2:1	260	-
16	H	C ₆ H ₃ -3, 4-(OCH ₂ O)	H	(+/-)	HBr 2:1	310	-
17	H	C ₆ H ₃ -3, 5-(CF ₃) ₂	H	(+/-)	-	102-103	-
18	H	C ₆ H ₄ -4-F	H	(+/-)	HBr 2:1	302	-
19	H	C ₆ H ₄ -4-C ₆ H ₅	H	(+/-)	HBr 2:1	350	-
20	H	2-C ₁₀ H ₇	H	(+/-)	-	182	-
21	H	Br	H	-	dbL 1:1	200	-106 c=0,7, MeOH
22	H	Br	H	+	dbD 1:1	214-217	+108 c=0,4, MeOH
23	H	Cl	H	(+/-)	HCl 2:1	280-281	-
24	H	Cl	H	-	HCl 2:1	339-344	-81 c=0,5, MeOH
25	H	Cl	H	+	-	82-85	+94,1 c=0,5, CHCl ₃
26	H	Br	Br	(+/-)	HBr 1:1	320 (d)	-
27	H	CN	H	(+/-)	HBr 1:1	329-332	-
28	H	Br	H	-	HBr 1:1	350-352	-76,3 c=0,5, MeOH

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos que evidenciaron sus propiedades terapéuticas.

De este modo han sido estudiados en cuanto a su afinidad frente a receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha_4\beta_2$ según los métodos descritos por Anderson y Arneric, *Eur. J. Pharmacol* (1994) 253 261, y por Hall y col., *Brain Res.* (1993) 600 127.

Se decapitan ratas macho Sprague Dawley de 150 a 200 g y se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se lo homogeneiza en 15 volúmenes de una solución de sucrosa a 0,32 M a 4°C, luego de lo cual se lo centrifuga a 1000 g durante 10 min. Se elimina el fondo y se centrifuga el sobrenadante a 20000 g durante 20 min a 4°C. Se recupera el fondo y se lo homogeneiza por medio de un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, luego se lo centrifuga a 8000 g durante 20 min. Se elimina el fondo y se centrifuga el sobrenadante y la capa de piel ("buffy coat") a 40000 g durante 20 min, se recupera el fondo, se lo coloca nuevamente en suspensión en 15 ml de agua bidestilada a 4°C y se lo centrifuga una vez más antes de conservarlo a -80°C.

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se lo pone en suspensión en 3 volúmenes de tampón. Se hacen incubar 150 μ l de esta suspensión de membrana a 4°C durante 120 min en presencia de 100 μ l de [^{3} H]citisina 1 nM en un volumen final de 500 μ l de tampón, en presencia o en ausencia de

compuesto a testear. Se detiene la reacción por filtrado en filtros Whatman GF/BTM previamente tratados con polietilenimina, se enjuagan los filtros con dos veces 5 ml de tampón a 4°C y se mide la radiactividad retenida en el filtro por centellografía líquida. Se determina el enlace no específico en presencia de (-)-nicotina a 10 μ M; el enlace no específico representa 75 a 85% del enlace total recuperado sobre el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición del enlace específico de [³H]citisina, luego se calcula la CI₅₀, concentración de compuesto que inhibe el 50% del enlace específico. Las CI₅₀ de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,08 y 1 μ M.

Los compuestos de la invención también han sido estudiados en cuanto a su afinidad frente a receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha 7$ según los métodos descriptos por Marks y Collins, *J. Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) 22 554 y por Marks y col., *Mol. Pharmacol.* (1986) 30 427.

Se decapitan ratas macho OFA de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se lo homogeneiza por medio de un triturador PolytronTM en 15 volúmenes de una solución de sucrosa a 0,32 M a 4°C, luego de lo cual se lo centrifuga a 1000 g durante 10 min. Se elimina el fondo y se centrifuga el sobrenadante a 8000 g durante 20 min a 4°C. Se recupera el fondo y se lo homogeneiza por medio de un

tritador PolytronTM en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, luego se lo centrifuga a 8000 g durante 20 min. Se elimina el fondo y se centrifuga el sobrenadante y la capa de piel ("buffy coat") a 40000 g durante 20 min. Se recupera el fondo, se lo coloca nuevamente en suspensión con 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se lo centrifuga una vez más a 40000 g durante 20 min antes de conservarlo a -80°C.

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se lo pone en suspensión en 5 volúmenes de tampón. Se preincuban 150 µl de esta suspensión de membrana a 37°C durante 30 min, a oscuras, en presencia o en ausencia del compuesto a testear. Luego se incuban las membranas durante 60 min a 37°C, a oscuras, en presencia de 50 µl de [³H]α-bungarotoxina 1 nM en un volumen final de 250 µl de tampón HEPES 20 mM a 0,05% de polietilenimina. Se detiene la reacción por filtrado en filtros Whatman GF/CTM previamente tratados durante 3 horas con polietilenimina al 0,5%. Se enjuagan los filtros con dos veces 5 ml de tampón a 4°C y se mide la radiactividad retenida en el filtro por centellografía líquida. Se determina el enlace no específico en presencia de α-bungarotoxina a 1 µM final; el enlace no específico representa aproximadamente el 60% del enlace total recuperado sobre el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición del enlace específico de [³H]α-bungarotoxina, luego se calcula la CI₅₀, concentración de compuesto que inhibe

el 50% del enlace específico.

Las CI_{50} de los compuestos de la invención se sitúan entre 1 y 20 μM .

Los compuestos de la invención también han sido estudiados en cuanto a su afinidad frente a receptores nicotínicos periféricos tipo ganglionar según el método descrito por Houghtling y col., *Mol. Pharmacol.* (1995) **48** 280-287. La capacidad de un compuesto de desplazar la [^3H]-epibatidina de las membranas de glándulas suprarrenales de buey mide su afinidad para este receptor.

Se descongelan glándulas suprarrenales de buey conservadas a -80° , se las homogeneiza por medio de un triturador PolytronTM en 20 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 a $4^{\circ}C$, luego de lo cual se las centrifuga a 35000 g durante 10 min. Se elimina el sobrenadante y se vuelve a colocar en suspensión el fondo en 30 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM a $4^{\circ}C$ y se rehomogeneiza antes de volver a centrifugar a 35000 durante 10 min. Se retoma el último fondo en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl a $4^{\circ}C$. Se hace incubar 100 μl de membrana, o sea 10 mg de tejido fresco a $24^{\circ}C$ durante 3 hs. en presencia de 50 μl de [^3H]-epibatidina 0,66 nM final en un volumen final de 250 μl de tampón, en presencia o en ausencia del compuesto a testear. Se detiene la reacción por dilución de las muestras con tampón Tris-HCl 50 μM pH 7,4 a $4^{\circ}C$, luego se filtra en filtros Whatman GF/CTM previamente tratados durante 3 horas con

polietilenimina al 0,5%. Se enjuagan los filtros dos veces con 5 ml de tampón y se mide la radiactividad retenida en el filtro por centellografía líquida. Se determina el enlace no específico en presencia de (-)nicotina 2mM final; el enlace no específico representa 30 a 40% del enlace total recuperado sobre el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición del enlace específico de [³H]-epibatidina, luego se calcula la CI₅₀, concentración de compuesto que inhibe el 50% del enlace específico.

Las CI₅₀ de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 9 y 20 µM.

Los resultados de los ensayos precedentes demuestran que ciertos compuestos de la invención son ligandos selectivos para las subunidades $\alpha_4\beta_2$ del receptor nicotínico.

Finalmente los compuestos de la invención fueron objeto de ensayos *in vivo* que evidenciaron sus propiedades terapéuticas.

Así por ejemplo, han sido estudiados en el modelo de la placa calentadora, según el método de Eddy y Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1953) 107 385-393 con el objeto de investigar y cuantificar un eventual efecto analgésico.

Ratas de 20 a 30 g fueron sometidas a un estímulo térmico por contacto de las patas con una placa mantenida a la temperatura constante de 57,5°C con un baño María termostatado. Se mide el tiempo de reacción al dolor que se manifiesta por

un lamido de patas o un salto.

Así, luego del plazo de pretratamiento efectuado por vía subcutánea u oral (estando constituido cada lote por ocho animales para un mismo pretratamiento), las ratas son depositadas individualmente sobre la placa y se mide el tiempo de reacción al dolor. El animal es retirado de la placa inmediatamente luego de la manifestación del dolor. El tiempo máximo de exposición al estímulo es de 30 s. Se expresa para cada lote el tiempo medio de reacción acompañado del error estándar al promedio (e.e.p.). Se efectúa un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis), sobre el conjunto del lote. Un test de Wilcoxon permite la comparación de cada lote tratado con el lote testigo. Las diferencias son consideradas estadísticamente significativas al umbral 5%.

Este tiempo de reacción es aumentado significativamente con los analgésicos principalmente de efectos centrales.

Los compuestos de la invención muestran una actividad en este test en las dosis comprendidas entre 3 y 30 mg/kg por vía intraperitoneal u oral.

Estos resultados sugieren la utilización de los compuestos en el tratamiento o la prevención de los desórdenes relacionados con una disfunción de los receptores nicotínicos, sobre todo al nivel del sistema nervioso central o del sistema gastrointestinal.

Al nivel del sistema nervioso central, estos desórdenes

comprenden las alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicas, pero también atencionales, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento patológico (Age Associated Memory Impairment, AAMI), el síndrome Parkinsoniano, la trisomía 21 (Síndrome de Down), el síndrome alcohólico de Korsakoff, las demencias vasculares (multi-infarct dementia, MID).

Los compuestos de la invención también podrían ser útiles para el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurológicas tales como la corea de Huntington, el síndrome de Tourette, la discinesia tardía y la hiperquinesia.

Los compuestos de la invención también pueden constituir un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes vasculares cerebrales y de los episodios hipóxicos cerebrales.

Pueden ser utilizados en los casos de patologías psiquiátricas: esquizofrenia, depresión, ansiedad, ataques de pánico, comportamientos compulsivos y obsesivos.

Pueden prevenir los síntomas provocados por la abstinencia al tabaco, al alcohol, a las diferentes sustancias que implican una dependencia, tales como la cocaína, el LSD, el cannabis, las benzodiacepinas.

Finalmente pueden ser útiles para el tratamiento del dolor.

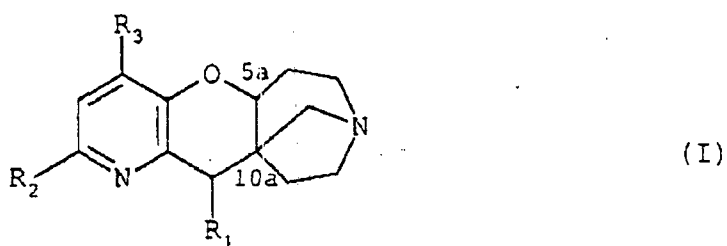
Al nivel del sistema gastrointestinal, los compuestos de

la invención podrían ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, de la colitis ulcerosa, del síndrome del colon irritable y de la obesidad.

A tal efecto, los compuestos de la invención pueden presentarse bajo cualquier forma de composiciones apropiadas para la administración enteral, parenteral o transdérmica, tales como comprimidos, grageas, píldoras, cápsulas, suspensiones o soluciones bebibles o inyectables tales como jarabes o ampollas, parches transdérmicos ("patch"), etc., asociados a excipientes convenientes y dosificados para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en forma de isómero geométrico u óptico puro o de mezcla de tales isómeros, de fórmula general (I)



en la cual

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo (C_1-C_4) alquilo, un grupo fenil (C_1-C_4) alquilo, un grupo fenilhidroxi (C_1-C_4) alquilo, un grupo furanil (C_1-C_4) alquilo o un grupo furanilhidroxi (C_1-C_4) alquilo,

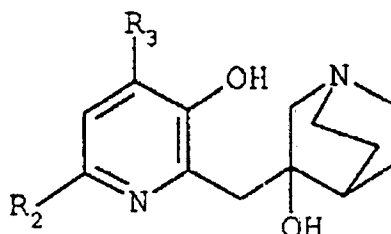
R_2 representa ya sea un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometilo, ciano, hidroxilo, nitro, acetilo, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi o un grupo de fórmula general NR_4R_5 en la cual R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo o (C_1-C_4) alcanoilo y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo, o bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno que los contiene, un ciclo en C_4-C_7 , ya sea un grupo fenilo o naftilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, nitro, acetilo, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, metilendioxi enlazado en las posiciones 2 y 3 del ciclo fenilo y

R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo

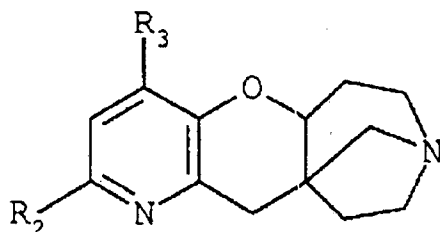
(C₁-C₄)alquilo,

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Procedimiento de preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula general (IV)



en la cual R₂ y R₃ son tal como se han definido en la reivindicación 1, a una deshidratación en medio ácido seguida de un reacondicionamiento a alta temperatura, para obtener un compuesto de fórmula general (Ia)



sobre el cual, si se desea, se modifican los sustituyentes R₂ y R₃ y/o se introduce un sustituyente R₁ tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Medicamento caracterizado porque consiste en un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, asociado a un excipiente.



35

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-014724.

Fecha: 2 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo

Nº 382 obra el poder Nº 19670 conferido por SANOFI-

SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose LLoreda Camacho y/o Alfonso Lloreda

Camacho y/o Jose Antonio LLoreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Sí.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
 2000-03-02

EXPEDIENTE 0-014724

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., 2 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

RADICACIÓN N° 00-14724
CONCEPTO TÉCNICO N° 742

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/55//
31/44 // 31/35

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., Mayo 17/00

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

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 742

EXPEDIENTE N° 0-14724

IPC A61K 31/55 // 31/44 // 31/35

372
2000-05-17

Debe tenerse en cuenta que el símbolo de la unidad de medida de tiempo, debe expresarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo es necesario revisarse y corregirse dicho símbolo en el texto de la solicitud.

El término "alta temperatura" no permite precisar el alcance de la invención, pues no se puede determinar una temperatura específica. Por este motivo, es necesario revisar y corregir dicho término en la reivindicación 2.

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

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

Santa Fe de Bogotá D.C., 17 de mayo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

EXPEDIENTE 0-014724

AUTO 0602

430
2000-05-25

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda, 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, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

23 MAY 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 25 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA