

12

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-39555

54. TITULO "PIRAZOLO [3,4-d] [1,2,3] TRIAZINAS Y EFECTO
ANTICONVULSIVO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PRODUCCION"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/53 // 31/415

71. SOLICITANTE ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH

DOMICILIO Meissner Strasse 35 D-01445 RADEBEUL-ALEMANIA

74. APODERADO Dra. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 29 MAYO 2000

202099



REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SE/ERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00039555 00000000 Folios: 58
Fecha (FMD): 2000-05-29 15:26:45
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Ciudad

D-01445 RADEBEUL

Dirección

Meissner Strasse 35

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección

CARRERA 9 No. 93-09, BOGOTA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

**1.Dr.Thomas ARNOLD, 2.Dr.Klaus UNVERFERTH
3. Dr.Hans-Joachim LANKAU, 4.Dra.Angelika ROSTOCK
5.Dr. Reni BARTSCH y 6.Dr.Thomas KRONBACH**

Dirección y Domicilio

(VER ANEXO No.1)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**"PIRAZOLO [3,4-d] [1,2,3] TRIAZINAS DE EFECTO ANTICONVULSIVO
Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION"**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI

X

NO

(33) País

DE

(32) Fecha

29/05/1999

(31) No. Solicitud

199 24 872.9

**SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4°
DEL CONVENIO DE PARÍS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994.**

(51) **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas y sus tautómeros, que contienen un radical bencilo en posición 6, a procedimientos para su preparación y a su utilización como medicamentos, en especial para el tratamiento de epilepsias de formas diversas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐	
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☒	4
Recibo de la tasa respectiva \$608.000	☒	11
Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia certificada)	☒	12
Traducción oficial	☒	24
Capítulo descriptivo	☒	28
Dibujos, planos necesarios	☐	
Capítulo reivindicatorio	☒	38
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒	42
T arjeta archivo temático según formato	☒	44
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒	48
Arte final 12 x 12 cms	☐	

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

Margarita Camblao
FIRMA DEL APODERADO

CC.39 '779.654 Usaquen

T.P.A No. 70819 del Consejo superior
de la judicatura

29 MAYO 2000

3

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Dr. Thomas ARNOLD

Dirección y Domicilio: Coswiger Strasse 14^a-D-01445
Radebeul-Alemania

2. Nombre del inventor:

Dr. Klaus UNVERFERTH

Dirección y Domicilio: Gerokstrasse 30-D-01307 Dresden-
Alemania.

3. Nombre del inventor:

Dr. Hans-Joachim LANKAU

Dirección y Domicilio: Coswiger Strasse 19-D-01689
Weinböhla-Alemania

4. Nombre del inventor:

Dra. Angelika ROSTOCK

Dirección y Domicilio: Makarenkostrasse 7-D-01445 Radebeul-
Alemania

5. Nombre del inventor

Dr. Reni BARTSCH:

Dirección y Domicilio: Weinbergstrasse 23-D-01458
Ottendorf-Okrilla
Alemania

6. Nombre del inventor:

Dr. Thomas KRONBACH

Dirección y Domicilio: Elbstrasse 3 B-D-01445 Radebeul-
Alemania

46786

PODER

El suscrito (s)

Arzneimittelwerk Dresden GmbH

domiciliado (s) en Meissner Strasse 35.
D-01445 Radebeul, Alemania

nombrada(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para _____

v para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de nominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;

b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 07.06.1999

Radebeul,

Por

(Notary should execute on other side)

(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

Arzneimittelwerk Dresden GmbH

of _____
Meissner Strasse 35,
D-01445 Radebeul, Germany

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to _____

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this

in

BY Radebeul

(Notary should execute on other side)

(Consular legalization necessary)

Arzneimittelwerk Dresden GmbH

Radebeul, den 07.06.1999

Bernhard Brandner
Director

ppa. Erich Geißler

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 / 60 / 80 - Fax: (571) 610 0706 - e-mail: acastell@im:psat.net.co

rich Geißler

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista. Santa Fe, 29 MAY 2000

AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO C. F. Y UNO

Dr. Juli

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res 8488 Minjusticia

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Bernhard B r a n d n e r , geb. am 26.07.1961,
Dipl.Betriebswirt,
wohnhaft in 01689 Weinböhla, Tiefer Weg 24
2. Herrn Erich G e i ß l e r , geb. am 28.03.1935,
Patentassessor,
wohnhaft in 01445 Radebeul, Löbnitzgrundstr.22

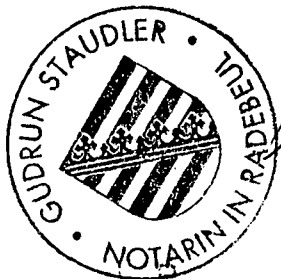
- beide der Notarin von Person bekannt

werden hiermit beglaubigt.

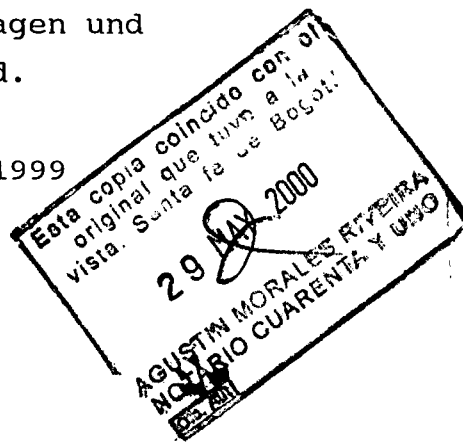
Herr Bernhard Brandner und Herr Erich Geißler unterschrieben dabei nicht im eigenen Namen, sondern in ihrer Eigenschaft als Geschäftsführer und Prokurist der Firma Arzneimittelwerk Dresden Gesellschaft mit beschränkter Haftung in Radebeul.

Die Notarin bestätigt nach Einsicht in den vorgelegten beglaubigten Auszug aus dem Handelsregister HRB 1229, geführt beim Amtsgericht Dresden, ausgestellt am 20.05.1999, daß die Firma so im Register eingetragen ist und Herr Brandner und Herr Geißler als Geschäftsführer und Prokurist im Register eingetragen und gemeinsam zur Vertretung der Firma berechtigt sind.

Radebeul, den 07.06.1999



(Staudler)
Notarin



ss l3ke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjsticia



Leg. Nr.: E 910-90/99

Die Echtheit der Unterschrift der Notarin Gudrun Staudler in Radebeul und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt.

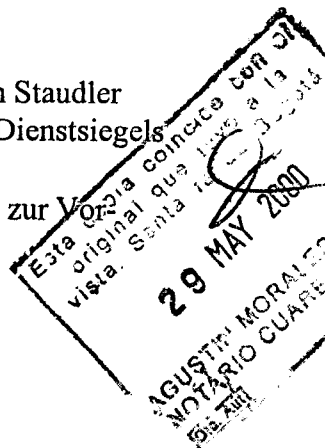
Zugleich wird bescheinigt, dass die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Dresden, 17.06.1999

Hans Stigler

Hans Stigler
Vizepräsident
des Landgerichts Dresden

Gebühr: 20,-- DM
Nr. 1 Tarifstelle 9.1
2. KV zum SächsVwKG



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlin, 19 julio 1999 No. 241/99

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:

Que Sr. Stigler que autoriza el

presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada

las funciones de Vicepresidente del Tribunal

Regional de Dresden

y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos

son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido

del documento.

LUCELLA OSSMAN DE DUQUE
Consul General

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

Y DERECHOS CONSULARES

(Cantidad de dólares - 22.00 (4%))

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

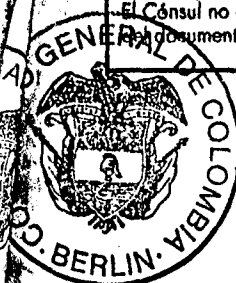
350044

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1999 SEP - 11 9 44

Copia cindada con el
original que tuvo a la
vista Santa Fe de Bogotá
29 MAY 2000
AGUSTIN MORALES RIVERA
ESTANISLAO CUARENTA Y UNO



Registro Notarial No. 812/1999

Autentico las firmas ejecutadas en mi presencia pertenecientes a:

1. Bernhard Brandner, nacido el 26.07.1961, Administrador de empresas domiciliado en 01698 Weinböhla, Tiefer Weg 24,
 2. Erich Geissler, nacido el 28.03.1935, Asesor de patentes, domiciliado en 01445 Radebeul, Lössnitzgrundstr. 22,
- ambos conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

El Sr. Bernhard Brandner y el Sr. Erich Geissler firman como Gerente y Apoderado de la compañía Arzneimittelwerk Dresden Gesellschaft mit beschränkter Haftung domiciliada en Radebeul.

La Notaria, luego de revisar el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 1229 del Juzgado Municipal de Dresden expedido el 20.05.1999 que le fue presentado, certifica que la mencionada compañía está registrada en dicho Registro y que el Sr. Brandner y el Sr. Geissler como Gerente y Apoderado están autorizados para represetar conjuntamente a dicha firma.

Radebeul, 07.06.1999

Gudrun Staudler, Notaria en Radebeul (firma y sello oficial)

Legalización No.: E 910-90/99

Se confirma la autenticidad de la firma de la Notaria Gudrun Staudler en Radebeul y también la autenticidad del sello oficial que aparece allado de dicha firma.

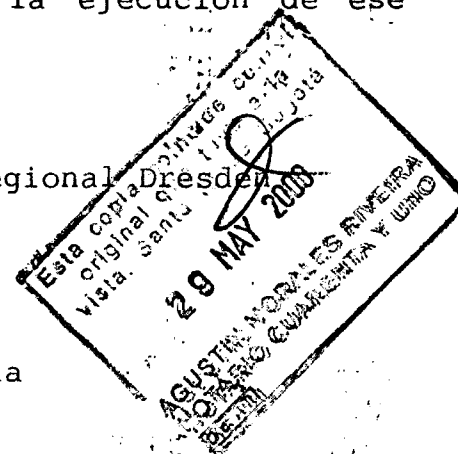
Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Dresden, 17.06.1999

Hans Stigler, Vicepresidente Tribunal Regional Dresden
(firma y sello oficial)

Impuesto: 20,-- DM

No. 1 9.1 Disposición de Impuestos de Sajonia



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 350044 el día 1º de Septiembre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

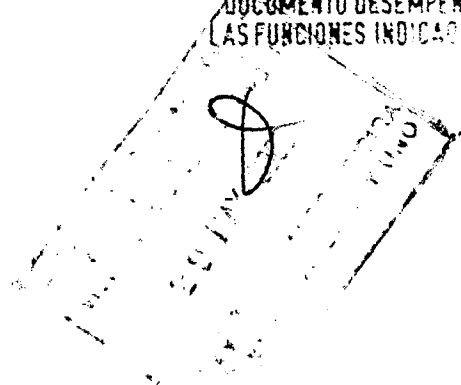
Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res 2433 Mininattela

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Watzke
353362
Watzke

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 SEP -8 A 11/08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Watzke

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

Berlin



CERTIFICACION No. 002

La suscrita Cónsul de Colombia en Berlin, Alemania

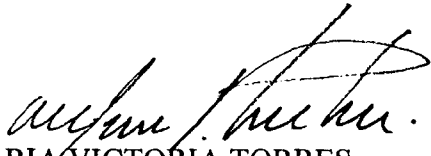
CERTIFICA:

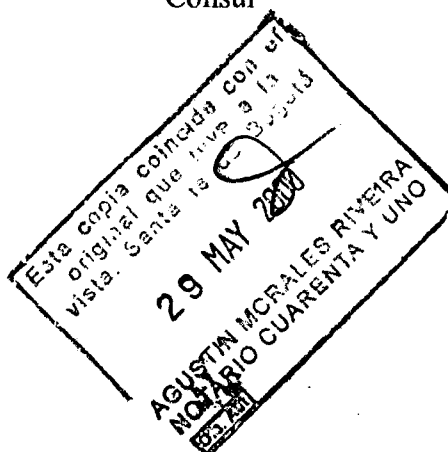
1. Que el señor STIGLER, quien da fe de los apoderados abajo mencionados, ejercía las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Dresden en la fecha indicada y que la firma y el sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que la empresa ARZNEIMITTEWERK DRESDEN GMBH domiciliada en Meissner Str.35, D-01445 RADEBEUL, ALEMANIA es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple con su objeto conforme a las mismas.
3. Que los señores BRANDNER & GEIBLER, cuyas firmas fueron autenticadas ante STAUDLER, notaria de Radebeul, son sus representantes legales en este país.

Certificación expedida a petición de parte interesada, en Berlin, República Federal de Alemania, a los veintiocho (28) días del mes de enero de dos mil (2000).

DERECHOS: US-\$ 107,- = DM 235,40-

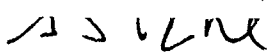
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento


MARIA VICTORIA TORRES
Cónsul



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
VICERRE
223473
TOKRES
FIRMAS APARECEN EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
CONDICIONES INDICADAS

SECRETARÍA DE ASISTENCIA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
7000 FEB 21 1990
CALLE DE LOCALIZACIONES
STAFF DE RINGHART


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

10

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: **PODER** conferido por la sociedad **Arzneimittelwerk Dresden GmbH**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra.: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH.** , debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 8/08/1999 , bajo el No. 353362 , con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente de Invención titulada : **PIRAZOLO (3,4-d)(1,2,3) TRIAZINAS DE EFECTO ANTICONVULSIVO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION.**

Del Señor Jefe,

Acepto :


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** de Del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70819** del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta
ciudad compareció el Doctor Ximeno

Castellanos Abandonó

Identificado con el número 39773560

Usaquen

28236

col

con

Super Indus

Castellanos

DECLARANTE

21 MAR 2000

[Signature]

DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta

ciudad compareció el Doctor Manoelito Man
Castellanos Abandonó

Identificado con el número 39773560

Usaquen

y la tarjeta profesional

col

con

Super Indus

dependiente en el es cuya

Manoelito Castellanos

DECLARANTE

21 MAR 2000

[Signature]



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03039555 00000000

Folios: 50

Fecha (AMD): 2000-05-29 15:26:45

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900170000 2

MONTO OFICIAL DE CAJA : 32,796
: MAYO 25 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

RECORRENTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
TECNO ESCRIBORA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	950 00110 6	749934	5,202,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. PAGOS DE SOLICITUDES	500,000.00
2. PAGOS DE SOL. DE PATENTE DE IN	500,000.00
TOTAL	1,000,000.00

CONCEPTOS COMO VAL. PEDOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE : _____

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



Bescheinigung

Die Anmelderin Arzneimittelwerk Dresden GmbH in Radebeul/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Antikonvulsiv wirkende Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine und
Verfahren zu ihrer Herstellung"

am 29. Mai 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 4. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Faust', is written over a horizontal line.

Aktenzeichen: 199 24 872.9

Faust

99/09

Antikonvulsiv wirkende Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine und Verfahren zu ihrer Herstellung

5

Die Erfindung betrifft Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-one und deren Tautomere, die in 6-Stellung einen Benzyl-Rest enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Epilepsien verschiedener Formen.

10

Unsubstituiertes Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on wurde 1968 beschrieben [Cheng et al., J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1044]. Durch Diazotierung von substituierten Aminopyrazolcarboxamiden wurden bislang nur 7-substituierte Triazinderivate erhalten [Gatta, Franco, Luciani, Maria, Palazzo, J. Heterocycl.

15

Chem. 1989, 26, 613].

Isomere Verbindungen wie 7-(2-Fluorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo-[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on und 7-(2-Fluorbenzyl)-7H-imidazo[4,5-d][1,2,3]triazin-4-on wurden 1995 beschrieben [J. L. Kelley, D. C. Wilson, V. L. Styles, F. E. Soroko, B. R. Cooper, J. Heterocyclic Chem. 1995, 32, 1417].

20

3,6-Dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-one und Tautomere, die einen (substituierten) Benzylrest in 6-Position besitzen, sind bisher nicht in der Literatur beschrieben wurden.

25

Epilepsien sind Verhaltensänderungen in Form von Krämpfen. Der Grund sind kurzzeitige, extrem starke neuronale Entladungen des Gehirns. Insgesamt erleiden ca. 5 % aller Menschen in ihrem Leben einen epileptischen Anfall, 1 % erkranken an einer Epilepsie.

30

Grundsätzlich sind für die Entstehung von Krampfanfällen zwei Faktoren zu berücksichtigen, die krankhaften Entladungen in Gruppen von Nervenzellen und/oder die fehlende Erregungsbegrenzung, die eine Ausbreitung der krankhaften Erregung ermöglicht, das heißt, es besteht eine gesteigerte

Instabilität des Zellmembranpotentials mit einer Tendenz zu elektrischen Spontanentladungen.

Nur etwa 60 - 80 % der Patienten werden derzeit unter einer medikamentösen Behandlung anfallsfrei. Bestimmte Formen der Epilepsie können jedoch noch
5 nicht ausreichend behandelt werden.

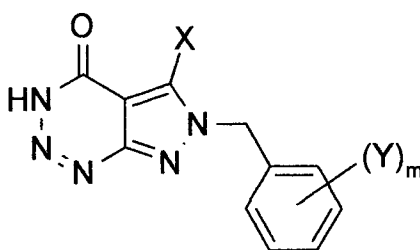
Hinzu kommt, daß durch die Applikation von auf dem Markt befindlichen Antikonvulsiva unerwünschte Nebenwirkungen, wie Neurotoxizität und Idiosynkrasien auftreten können.

10

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Epilepsien, eingesetzt werden können.

15

Entsprechend der vorliegenden Erfindung sind diese neuen Verbindungen 6-Ar(alkyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-one der allgemeinen Formel 1



20

Formel 1

oder deren Tautomeren, wobei

25 X = Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

Y = Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy und

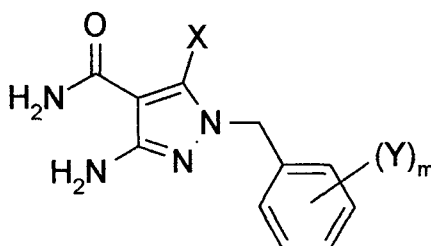
m = 1 oder 2 bedeuten.

Als Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel 1 seien genannt:

- 6-(2-Fluorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(2-Chlorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 5 6-(2-Trifluormethylbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(2-Methylbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(3-Chlorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(3-Trifluormethylbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(4-Fluorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 10 6-(4-Chlorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(2-Chlorbenzyl)-5-methyl-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 6-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-5-methyl-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on
 15 6-Benzyl-3,6-dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 und deren Tautomere beruht auf der Cyclisierung von 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel 2

20



Formel 2

worin

- 25 X = Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;
 Y = Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy
 und
 m = 1 oder 2 bedeuten,

mit Natriumnitrit in wässriger Salzsäure oder mit Alkylnitriten in salzsaurem Ethanol.

- 5 Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel **2** geht von 3-Aminopyrazol-4-carbonsäurederivaten aus [R. K. Robins; J. Am. Chem. Soc 1956, 784; P. Schmidt, J. Druy Helv. Chim. Acta 1956, 39, 986].
Durch Alkylierung unter Phasen-Transfer-Bedingungen mit einem geeignet substituierten Benzylhalogenid erhält man die Verbindungen der Formel **2**
10 [S. Senda, K. Hirota, G.-N. Yang, Chem. Pharm. Bull 1972, 20(2), 391].

- Alternativ können 3-Aminopyrazol-4-carbonsäurenitrile unter Phasen-Transfer-Bedingungen mit einem geeignet substituierten Benzylhalogenid alkyliert werden. Durch saure Verseifung des Nitrils vorzugsweise in konz.
15 Schwefelsäure erhält man Verbindungen der Formel **2** [R. K. Robins; J. Am. Chem. Soc 1956, 784].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen starke antikonvulsive Wirkungen auf, die nachfolgend näher beschrieben werden.

20

Antikonvulsive Wirksamkeit

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in vivo an Mäusen (i.p.-Applikation) oder Ratten (p.o.-Applikation) nach dem international üblichen Standard (Pharmac.Weekblad, Sc.Ed. **14**, 132 (1992) und Antiepileptic Drugs,
25 Third. Ed., Raven Press, New York 1989) auf ihre antikonvulsive Wirkung getestet (Tabelle 1).

Für die orale Wirkung wurden analoge Ergebnisse erhalten.

- Beispielsweise wurde für die Verbindung **2** (6-(2-Chlorbenzyl)-3,6-dihydropyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on) bei der Ratte im Maximalen Elektroschock die ED₅₀ (p.o.) zu 3 mg/kg und für die Neurotoxizität die NT₅₀ > 250 mg/kg
30 bestimmt.

Tabelle 1: Antikonvulsive Wirkung von ausgewählten Pyrazolo[3,4-d]triazinen der Formel 1

Verbindung ¹⁾	log P ²⁾	Test ³⁾	Dosis ⁴⁾	Wirkung ⁵⁾
1	n	MES	30	100
		PTZ	100	66
2	0.82	MES	30	100
		PTZ	30	60
3	1.74	MES	30	33
		PTZ	100	100
4	0.74	MES	30	100
		PTZ	300	100
5	1.83	MES	100	100
		PTZ	300	0
6	2.02	MES	100	66
		PTZ	100	20
7	1.28	MES	100	66
		PTZ	300	100
8	1.88	MES	300	100
		PTZ	300	100
9	1.38	MES	10	20
		PTZ	100	100
10	n	MES	100	66
		PTZ	300	0
11	n	MES	100	66
		PTZ	100	33
12	n	MES	100	66
		PTZ	100	0
Vergleichssubstanzen Carbamazepin		MES	100	100
		PTZ	100	0
Valproat		MES	100	0
		PTZ	100	30

Anmerkungen zur Tabelle 1:

- 1) Numerierung der Verbindungen entsprechend der Beispiele in Tabelle 2
- 2) Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser, n = nicht gemessen
- 5 3) Maus i.p.: MES = maximaler Elektroschock, PTZ = s.c. Pentetrazol
- 4) in mg/kg
- 5) in % der geschützten Tiere

- 10 Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen stark antikonvulsiv wirksam sind und keine oder nur eine geringe Neurotoxizität aufweisen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 sind zur Herstellung
- 15 pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische Träger- und/oder Hilfsstoffe.

- Die pharmazeutischen Zubereitungen können beispielsweise parenteral
- 20 (intravenös, intramuskulär subkutan) oder oral verabreicht werden.

Die Applikationsformen können nach in der pharmazeutischen Praxis allgemein bekannten und üblichen Verfahren hergestellt werden.

- 25 Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung ohne diese zu beschränken.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 und deren Tautomere gemäß Tabelle 2, Beispiele 1 - 12

30 mmol Verbindung der Formel 2 wird in 100 ml Wasser und 10 ml

- 5 konzentrierter Salzsäure suspendiert und mit einer Lösung von 50 mmol Natriumnitrit in 20 ml Wasser versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird 4 Stunden gerührt und das Produkt abfiltriert.

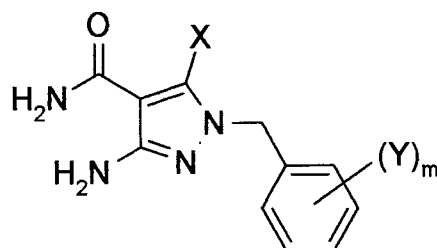
Alternativ werden 30 mmol Verbindung der Formel 2 in 100ml Ethanol gelöst

- 10 und 50 mmol Alkylnitrit vorzugsweise Pentylnitrit zugetropft. Nach 4-10 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus einem geeigneten Lösungsmittel vorzugsweise Alkohol umkristallisiert.

- 15 Tabelle 2: 3,6-Dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-one, Beispiele 1 - 12

Verbindung	X	Y	Ausbeute in (%)	Fp (°C)	Umkristallisation aus:
1	H	2-F	66	181-185	EtOH
2	H	2-Cl	84	188-190	EtOH/Wasser
3	H	2-CF ₃	42	176-179	EtOH
4	H	2-CH ₃	20	194-196	MeOH
5	H	3-Cl	28	193-194	EtOH/Wasser
6	H	3-CF ₃	25	193-195	MeOH
7	H	4-F	20	192-194	EtOH
8	H	4-Cl	21	195-196	EtOH
9	H	2-Cl-6-F	59	200-203	EtOH
10	Me	2-Cl	70	188-190	EtOH
11	Me	2-Cl-6-F	79	190-192	EtOH
12	H	H	54	185-187	EtOH

3. Verfahren zur Herstellung von 3,6-Dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-onen der allgemeinen Formel 1 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 2



Formel 2

worin

X = Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

Y = Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy und

m = 1 oder 2 bedeuten,

mit Natriumnitrit im sauren Medium cyclisiert.

4. Verfahren nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, daß zur Cyclisierung von 3-Amino-pyrazol-4-carbonsäureamiden der Formel 2 Alkylnitrite in salzsaurem Ethanol verwendet werden.
5. Pharmazeutische Zusammensetzungen dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktive Substanz mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel 1 und gegebenenfalls physiologisch verträglichen Hilfs-und/oder Trägerstoffe enthalten.

6. Pharmazeutische Zusammensetzungen dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktive Substanz mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 2 und gegebenenfalls physiologisch verträglichen Hilfs-und/oder Trägerstoffe enthalten.
7. Verwendung von 3,6-Dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-onen der Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien verschiedener Formen.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 3,6-Dihydro-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-onen und deren Tautomere, die in 6-Stellung einen Benzyl-Rest enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel insbesondere zur Behandlung von Epilepsien verschiedener Formen.

República Federal de Alemania

Certificación

Arzneimittelwerk Dresden GmbH en la ciudad de Radebeul/Alemania ha presentado una solicitud de patente bajo el nombre de

**"PIRAZOLO [3, 4 - D] [1, 2, 3] TRIAZINAS DE EFECTO
ANTICONVULSIVO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU
PREPARACIÓN"**

El 29 de Mayo de 1999 en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas.

La certificación encuadrada es una correcta y exacta reproducción del documento original de esta solicitud de patente.

La solicitud ha obtenido provisoriamente en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas los símbolos C 07 D y A61 K de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 4 de mayo de 2000

El Presidente de la Oficina Alemana
de Patentes y Marcas

Por poder

Firma I m Auftrag

No.de Actas: 199 24 872.9

A9161-B
06.90
11/98

Reivindicaciones de patente

1. Nuevos compuestos de fórmula general 1

****Fórmula 1****

o sus tautómeros, donde

X = hidrógeno o C₁ - C₄ - alquilo,

Y = hidrógeno, halógeno, C₁ - C₄ - alquilo, C₁ - C₄ - alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi y

m = 1 ó 2.

2. Compuestos de fórmula general 1:

6 - (2 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - trifluorometilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - metilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (3 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (3 - trifluorometilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3]
triazin - 4 - ona

6 - (4 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin -
4 - ona

6 - (4 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 -
ona

6 - (2 - cloro - 6 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2,
3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - clorobencil) - 5 - metil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3]
triazin - 4 - ona

6 - (2 - cloro - 4 - fluorobencil) - 5 - metil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 -
d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - bencil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

3. Procedimiento para preparar 3,6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3]
triazin - 4 - onas de fórmula general **1**, caracterizado porque se cicliza un
compuesto de fórmula **2**

****Fórmula 2****

donde

X = hidrógeno o C₁ - C₄ - alquilo;

Y = hidrógeno, halógeno, C₁ - C₄ - alquilo, C₁ - C₄ - alcoxi, trifluorometilo

o trifluorometoxi y

$m = 1$ ó 2 ,

con nitrito de sodio en un medio ácido.

4. Procedimiento según reivindicación 3, caracterizado porque para la ciclización de amidas de ácido 3 - amino - pirazol - 4 - carboxílico de fórmula **2** se utilizan alquilnitritos en etanol clorhídrico.
5. Composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque contienen como sustancia activa por lo menos un compuesto de fórmula general **1** y, llegado el caso, excipientes y / o vehículos de tolerancia fisiológica.
6. Composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque como sustancia activa contienen por lo menos uno de los compuestos según reivindicación 2 y, llegado el caso, excipientes y / o vehículos de tolerancia fisiológica.
7. Utilización de 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas de fórmula **1** para preparar medicamentos para el tratamiento de epilepsias de formas diversas.
8. Utilización de los compuestos según reivindicación 2 para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades epilépticas.

28

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**“ PIRAZOLO [3,4-d] [1,2,3] TRIAZINAS Y EFECTO
ANTICONVULSIVO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU
PRODUCCION”**

PRIORIDAD ALEMANA No. 199 24 872.9 DE: 29/ Mayo/ 1999

SOLICITADA POR :ARZNEIMITTELWERK DRESDEN

GmbH

DOMICILIO : Meissner Strasse 35 D-01445 RADEBEUL

ALEMANIA.

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazinas de efecto anticonvulsivo y procedimientos para su preparación

La invención se refiere a pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas y sus tautómeros, que contienen un radical bencilo en posición 6, a procedimientos para su preparación y a su utilización como medicamentos, en especial para el tratamiento de epilepsias de formas diversas.

En el año 1968 se describió la pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona insustituida [Cheng et al., J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1044]. Por diazotación de aminopirazolcarboxamidas sustituidas se habían obtenido hasta ahora sólo triazinderivados 7 - sustituidos [Gatta, Franco, Luciani, Maria, Palazzo, J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 613].

Compuestos isoméricos como 7 - (2 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo - [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona y 7 - (2 - fluorobencil) - 7 H - imidazo [4, 5 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona se describieron en el año 1995 [J. L. Kelley, D. C. Wilson, V. L. Styles, F. E. Soroko, B. R. Cooper, J. Heterocyclic Chem. 1995, 32, 1417].

3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas y tautómeros que poseen un radical bencilo (sustituido) en posición 6, aún no fueron descriptos en la literatura.

Las epilepsias son alteraciones del comportamiento en forma de convulsiones. El motivo son descargas neuronales del cerebro extremadamente fuertes y breves. En total, cerca del 5 % de todas las

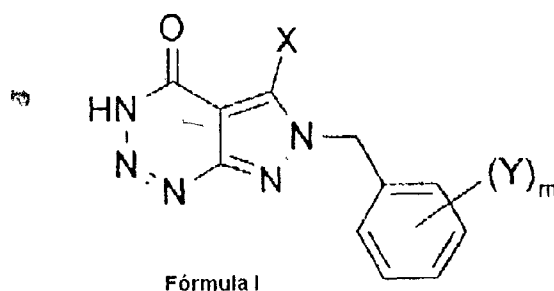
personas en su vida sufren un ataque epiléptico, el 1 % se enferma de epilepsia.

Para que se produzcan ataques espasmódicos, hay que tener en cuenta básicamente dos factores: las descargas patológicas en grupos de células nerviosas y / o la limitación faltante de excitación. que posibilita la expansión de la excitación patológica, es decir, se produce una inestabilidad incrementada del potencial de la membrana celular con tendencia a las descargas eléctricas espontáneas. Actualmente, sólo aprox. el 60 - 80 % de los pacientes están exentos de tener ataques con un tratamiento farmacológico. Sin embargo, determinadas formas de epilepsia no pueden ser tratadas aún de manera suficiente.

A esto se agrega que, mediante la aplicación de los anticonvulsivos que se hallan en el mercado, pueden presentarse efectos colaterales no deseados, como neurotoxicidad e idiosincrasias.

Por ello, la tarea de la invención es poner a disposición compuestos con propiedades farmacológicas apropiadas, que puedan ser aplicados como medicamentos, en especial en el tratamiento de epilepsias.

Correspondiendo a la presente invención, estos compuestos nuevos son 6 - ar (alquil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas de la fórmula general 1



sus tautómeros, donde

X = hidrógeno o C₁ - C₄ - alquilo;

Y = hidrógeno, halógeno, C₁ - C₄ - alquilo, C₁ - C₄ - alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi y

m = 1 ó 2.

Como ejemplos para los compuestos de la fórmula general **1** es menester mencionar:

6 - (2 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - trifluorometilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - metilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (3 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (3 - trifluorometilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (4 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (4 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

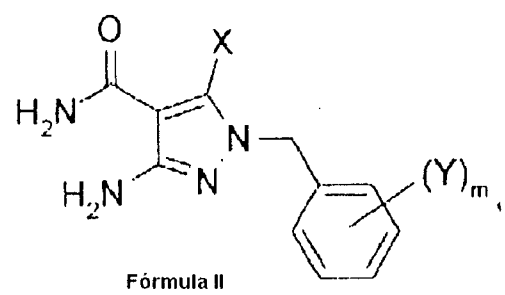
6 - (2 - cloro - 6 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - clorobencil) - 5 - metil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - cloro - 4 - fluorobencil) - 5 - metil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - bencil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula 1 y sus tautómeros se basa sobre la ciclización de las amidas del ácido 3 - aminopirazol - 4 - carboxílico de la fórmula general 2



donde

X = hidrógeno o C₁ - C₄ - alquilo,

Y = halógeno, C₁ - C₄ - alquilo, C₁ - C₄ - alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi y

m = 1 ó 2,

con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso o con alquilnitritos en etanol clorhídrico.

El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula 2 parte de los derivados del ácido 3 - aminopirazol - 4 - carboxílico [R. K. Robins; J. Am. Chem. Soc. 1956, 784; P. Schmidt, J. Druy Helv. Chim. Acta 1956, 39, 986].

Los compuestos de la fórmula 2 se obtienen por alquilación bajo condiciones de transferencia de fases con un bencilhalogenuro sustituido apropiadamente [S. Senda, K. Hirota, G. - N. Yang, Chem. Pharm. Bull 1972, 20(2), 391].

Alternativamente se pueden alquilar los nitrilos del ácido 3 - aminopirazol - 4 - carboxílico bajo condiciones de transferencia de fases con un bencilhalogenuro sustituido apropiadamente. Por medio de saponificación ácida del nitrilo, preferentemente en ácido sulfúrico concentrado, se obtienen compuestos de la fórmula 2 [R. K. Robins; J. Am. Chem. Soc 1956, 784].

Los compuestos conformes a la invención presentan fuertes efectos anticonvulsivos que serán descriptos a continuación con más detalle.

Efecto anticonvulsivo

Los compuestos según la invención se ensayaron en vivo en lo que respecta a su efecto anticonvulsivo en ratones (aplicación i. p.) o en ratas (aplicación p. o.) según el estándar internacional usual (Pharmac. Weekblad, Sc. Ed. **14**, 132 (1992) y Antiepileptic Drugs, Third. Ed., Raven Press, New York 1989) (Tabla 1).

Para el efecto oral se obtuvieron resultados análogos. Por ejemplo, para

el compuesto 2 (6 - (2 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona) en la rata se determinó en el electroshock máximo ED_{50} (p.o.) en 3 mg/kg y para la neurotoxicidad, $NT_{50} > 250$ mg/kg.

Tabla 1: Efecto anticonvulsivo de pirazolo [3, 4 - d] triazinas seleccionadas de la fórmula 1

Compuesto ¹⁾	log P ²⁾	Ensayo ³⁾	Dosis ⁴⁾	Efecto ⁵⁾
1	n	MES	30	100
		PTZ	100	66
2	0.82	MES	30	100
		PTZ	30	60
3	1.74	MES	30	33
		PTZ	100	100
4	0.74	MES	30	100
		PTZ	300	100
5	1.83	MES	100	100
		PTZ	300	0
6	2.02	MES	100	66
		PTZ	100	20
7	1.28	MES	100	66
		PTZ	300	100
8	1.88	MES	300	100
		PTZ	300	100
9	1.38	MES	10	20
		PTZ	100	100
10	n	MES	100	66
		PTZ	300	0
11	n	MES	100	66
		PTZ	100	33
12	n	MES	100	66
		PTZ	100	0
Sustancias de comparación Carbamazepina		MES	100	100
		PTZ	100	0
Valproato		MES	100	0
		PTZ	100	30

Observaciones respecto de la tabla 1:

- 1) Numeración de los compuestos según los ejemplos en la Tabla 2
- 2) Coeficiente de distribución octanol / agua, n = no medido
- 3) Ratón i. p.: MES = electroshock máximo, PTZ = pentetrazol s.c.
- 4) en mg / kg
- 5) en % de los animales protegidos

De la Tabla 1 se puede ver que los compuestos según la invención tienen un efecto fuertemente anticonvulsivo y que no presentan o presentan solamente una escasa neurotoxicidad.

Los compuestos de la fórmula 1 según la invención son apropiados para preparar composiciones farmacéuticas. Estas composiciones farmacéuticas contienen, por lo menos, uno de los compuestos de la fórmula general 1 conformes a la invención, así como eventualmente vehículos y / o excipientes farmacéuticos usuales.

Los preparados farmacéuticos pueden ser administrados, por ejemplo, en forma parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea) o en forma oral.

Las formas de aplicación pueden prepararse según los métodos usuales y generalmente conocidos en la práctica farmacéutica.

Los siguientes ejemplos sirven para comentar la invención, pero sin restringirla.

Disposición general para preparar los compuestos de la fórmula 1 y sus tautómeros según la Tabla 2, ejemplos 1 - 12

30 mmol del compuesto de la fórmula 2 se suspenden en 100 ml de

agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se mezclan con una solución de 50 mmol de nitrito de sodio en 20 ml de agua. Luego de terminar con el agregado, se agita durante 4 horas y se filtra el producto.

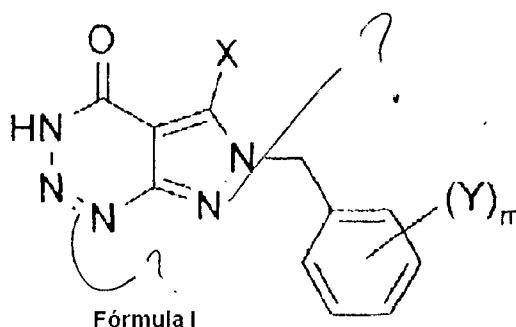
Alternativamente se disuelven 30 mmol del compuesto de la fórmula 2 en 100 ml de etanol y se agregan por goteo 50 mmol de alquilnitrito, preferentemente pentilnitrito. Luego de 4 - 10 horas se elimina el solvente al vacío, y el producto crudo se cristaliza a partir de un solvente apropiado, preferentemente alcohol.

Tabla 2: 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas, ejemplos 1 - 12

Compuesto	X	Y	Rendimiento en (%)	Pf (° C)	Recristalización a partir de:
1	H	2 - F	66	181 - 185	EtOH
2	H	2 - Cl	84	188 - 190	EtOH / agua
3	H	2 - CF ₃	42	176 - 179	EtOH
4	H	2 - CH ₃	20	194 - 196	MeOH
5	H	3 - Cl	28	193 - 194	EtOH / agua
6	H	3 - CF ₃	25	193 - 195	MeOH
7	H	4 - F	20	192 - 194	EtOH
8	H	4 - Cl	21	195 - 196	EtOH
9	H	2 - Cl - 6 - F	59	200 - 203	EtOH
10	Me	2 - Cl	70	188 - 190	EtOH
11	Me	2 - Cl - 6 - F	79	190 - 192	EtOH
12	H	H	54	185 - 187	EtOH

REIVINDICACIONES

1.- Nuevos compuestos de fórmula general 1



o sus tautómeros, donde

X = hidrógeno o C₁ - C₄ - alquilo,

Y = hidrógeno, halógeno, C₁ - C₄ - alquilo, C₁ - C₄ - alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi y

m = 1 ó 2.

2.- Compuestos de fórmula general 1:

6 - (2 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - trifluorometilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - metilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (3 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (3 - trifluorometilbencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (4 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (4 - clorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

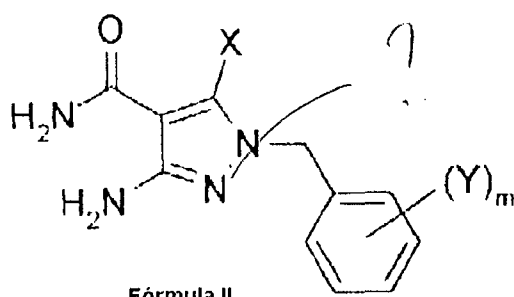
6 - (2 - cloro - 6 - fluorobencil) - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - clorobencil) - 5 - metil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - (2 - cloro - 4 - fluorobencil) - 5 - metil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

6 - bencil - 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - ona

3.- Procedimiento para preparar 3,6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas de fórmula general 1, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula 2



Fórmula II

donde

X = hidrógeno o C₁ - C₄ - alquilo;

Y = hidrógeno, halógeno, C₁ - C₄ - alquilo, C₁ - C₄ - alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi y

m = 1 ó 2,

con nitrito de sodio en un medio ácido.

4.- Procedimiento según reivindicación 3, caracterizado porque para la ciclización de amidas de ácido 3 - amino - pirazol - 4 - carboxílico de fórmula 2 se utilizan alquilnitritos en etanol clorhídrico.

5.- Composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque contienen como sustancia activa por lo menos un compuesto de fórmula general 1 y, llegado el caso, excipientes y / o vehículos de tolerancia fisiológica.

6.- Composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque como sustancia activa contienen por lo menos uno de los compuestos según reivindicación 2 y, llegado el caso, excipientes y / o vehículos de tolerancia fisiológica.

7.- Utilización de 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin-4 -onas de fórmula 1 para preparar medicamentos para el tratamiento de epilepsias de formas diversas.

8.- Utilización de los compuestos según reivindicación 2 para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades epilépticas.

RESUMEN

La invención se refiere a 3, 6 - dihidro - pirazolo [3, 4 - d] [1, 2, 3] triazin - 4 - onas y sus tautómeros, que contienen un radical bencilo en posición 6, a procedimientos para su preparación y a su utilización como medicamentos, en especial para el tratamiento de epilepsias de formas diversas.

Se retiraron los folios 42 a 47
correspondientes a la hoja para
el archivo temático y a la hoja para
para el archivo propietario.

Csd 202010
Junio 27/00.

Nota:

Se retiran los folios 48 y 49
correspondientes al extracto
para publicación.

202010

50 2/2

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Dr. Thomas ARNOLD

Dirección y Domicilio: Coswiger Strasse 14^a-D-01445
Radebeul-Alemania

2. Nombre del inventor:

Dr. Klaus UNVERFERTH

Dirección y Domicilio: Gerokstrasse 30-D-01307 Dresden-
Alemania.

3. Nombre del inventor:

Dr. Hans-Joachim LANKAU

Dirección y Domicilio: Coswiger Strasse 19-D-01689
Weinböhla-Alemania

4. Nombre del inventor:

Dra. Angelika ROSTOCK

Dirección y Domicilio: Makarenkostrasse 7-D-01445 Radebeul-
Alemania

5. Nombre del inventor

Dr. Reni BARTSCH:

Dirección y Domicilio: Weinbergstrasse 23-D-01458
Ottendorf-Okrilla
Alemania

6. Nombre del inventor:

Dr. Thomas KRONBACH

Dirección y Domicilio: Elbstrasse 3 B-D-01445 Radebeul-
Alemania

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

~~X~~

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción 28 []
- Reivindicaciones 38 []
- Resumen 41 []
- Comprobante de Pago 11 []

COMPLETA

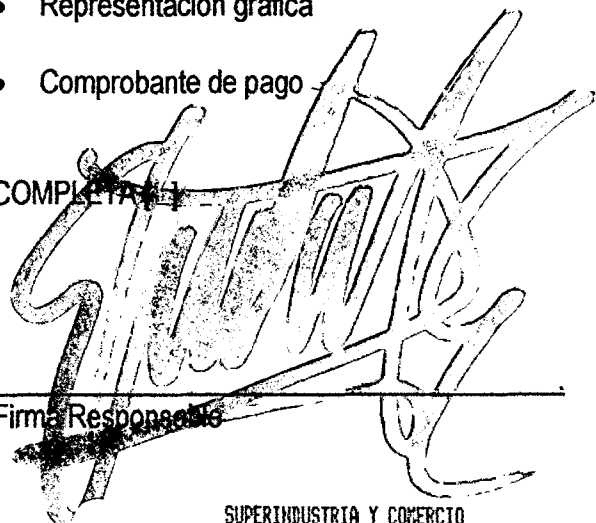
~~X~~

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39555

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 002 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 París.
- 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

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., 30 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-39555

Concepto Técnico no 990 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/53//31/415

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., Junio 27/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

46
54

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 990

EXPEDIENTE Nº 0-39555

IPC A61K 31/53 // 31/415

Revisar y corregir las figuras que aparecen en la solicitud, incluyendo las del capítulo reivindicatorio; ya que presentan enlaces que no son nítidos y se prestan a confusión.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, es necesario corregir las reivindicaciones 7 y 8 de forma tal que no se reivindique la utilización de compuestos de la invención, sino el compuesto como tal.

Al corregir las reivindicaciones se debe anexar nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula 1) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm.

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

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

2000-07-13

430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39555

AUTO 1946

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO como apoderada de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

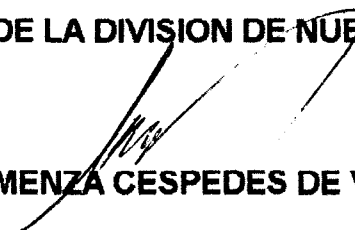
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los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

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 13 JUL 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022