



00 52301

**ICITUD DE
TENTE DE
VENCION**

[illegible]

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **ASTRA ZENECA AB** una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad	Södertälje	Teléfono 46 8 553 260 00
--------	------------	--------------------------

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Stefan Berg y Daniel Sohn.

Identificación

AstraZeneca R&D Södertalje S-151 85 Södertalje, ~~Suecia~~ y AstraZeneca R&

Dirección

D Boston Three Biotech, One Innovation Drive Worcester, MA 01605,

Estados

Ciudad Söldertälje y Worcester. Teléfono 46 8 553 260 00

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **“NUEVAS SALES DE MORFOLINO BENZAMIDA”**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐ NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA

UNIONISTA ☐

(33) País _____ (32) Fecha _____ (31) No. Solicitud _____

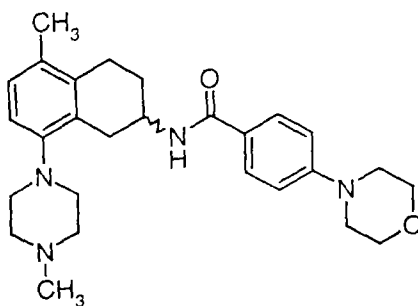
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses **a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/495 || 31/535 || 31/165

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I o solvatos de dicha sal en las cuales el compuesto de fórmula I es como el enantiomero (R)-, el enantiomero (S)- o el racemato



(I)

Un proceso para su preparación, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y el empleo de dichos compuestos activos en terapia.

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.	☐
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:	☐

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



1. 11. 2017 11:11:11

[illegible]

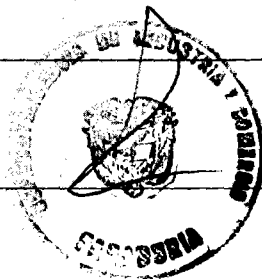
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

Table 1. *Continued*

[illegible]
$$\frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Journal of Management Education 30(6)p. 789-804
© The Author(s) 2006

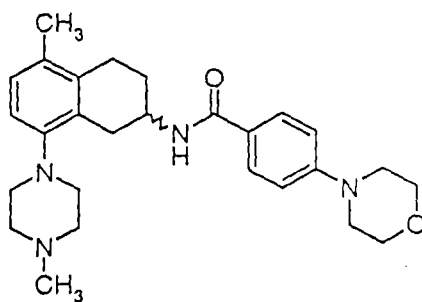
1. The first group of variables includes the demographic characteristics of the respondents, such as age, gender, and education level. These variables are used to control for potential confounding factors that may influence the dependent variable.



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

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I o solvatos de dicha sal en las cuales el compuesto de fórmula I es como el enantiomero (R)-, el enantiomero (S)- o el racemato



(I)

Un proceso para su preparación, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y el empleo de dichos compuestos activos en terapia.

NUEVAS SALES DE MORFOLINO BENZAMIDA

La presente invención se relaciona con nuevas sales farmacéuticamente aceptables de *N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida como el enantiómero (*R*), el enantiómero (*S*) o el racemato, o como solvatos de dichas sales, un proceso para su preparación, formulaciones farmacéuticas que contienen dichas sales o solvatos, y con el uso de dichas sales activas o solvatos en terapia.

Un objetivo de la invención es proporcionar compuestos para el uso terapéutico, especialmente compuestos que tienen un efecto selectivo en un subgrupo de receptores de 5-hidroxitriptamina, designado el receptor 5-HT_{1B} (previamente denominado el receptor $5\text{-HT}_{1D\beta}$) en mamíferos, incluyendo al hombre, cuyos compuestos se formulan con facilidad en formulaciones farmacéuticas.

Además es un objetivo de la invención proporcionar compuestos con un efecto terapéutico luego de la administración oral.

Arte Previo

Se describen diferentes clases de derivados de benzanilida con sustitución de piperazinilo como antagonistas de 5-HT_{1D} , en *inter alia*, la EP 533266, EP 533267, EP 533268, GB 2273930 y WO 95 / 11243.

La WO 94/13659 describe una clase extremadamente amplia de compuestos benzo fusionados que tienen un radical piperazinilo o piperidilo para sustituido en el anillo aromático; se establece que dicha clase de compuestos se enlazan al receptor 5-HT_{1A} .

La WO 94/21619 describe un sistema de anillo de naftaleno completamente aromático que puede ser sustituido con un grupo piperidilo o piperazinilo; se

establece que dichos compuestos también son potentes antagonistas y agonistas de serotonina (5HT₁).

La EP 402923 describe derivados 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno sustituidos alquienilenoaromáticos o 2-aminoalquilo, que tienen otra sustitución de nitrógeno en la posición 5 en el anillo de tetralina; dichos compuestos actúan como agonistas de dopamina.

Antecedentes de la Invención

Varios desórdenes del sistema nervioso central, tales como depresión, ansiedad, etc., parecen involucrar la alteración de los neurotransmisores noradrenalina (NA) y / o 5-hidroxitriptamina (5-HT), éste último también conocido como serotonina. Se cree que las drogas que se usan más frecuentemente en el tratamiento de la depresión actúan mejorando la neurotransmisión de cualquiera o ambos de estos agonistas fisiológicos. Parece que el perfeccionamiento de la neurotransmisión de 5-HT afecta principalmente el estado de ánimo deprimido y la ansiedad, mientras que el relajamiento de la neurotransmisión de noradrenalina afecta los síntomas de retraso que se producen en pacientes deprimidos.

Se cree que la actividad de serotonina, o 5-HT, está involucrada en muchos tipos diferentes de desórdenes psiquiátricos. Por ejemplo, se cree que un incremento en la actividad de 5-HT se encuentra asociado con la ansiedad, mientras que una disminución en la liberación de 5-HT se ha asociado con la depresión. Además, la serotonina ha sido involucrada en diversas condiciones, tales como desórdenes de la alimentación, desórdenes gastrointestinales, regulación cardiovascular y conducta sexual.

El compuesto de fórmula I a continuación en forma de base posee una solubilidad extremadamente baja en agua, y un lento índice de liberación, cuyo índice es dependiente del pH, es decir, el índice es diferente en el estómago y en

los intestinos. Desde un punto de vista de formulación farmacéutica, es muy difícil disolver la base lo suficientemente rápido y mantener a la misma disuelta en el jugo gástrico hasta que una cantidad suficiente de sustancia ha sido absorbida.

Receptores de 5-HT

Los varios efectos de 5-HT pueden ser relacionados con el hecho que las neuronas serotoninérgicas estimulan la secreción de varias hormonas, por ejemplo, cortisol, prolactina, β -endorfina, vasopresina y otras. La secreción de cada una de estas otras hormonas parece ser regulada sobre una base específica por varios subtipos de receptores de 5-HT (serotonina). Con la ayuda de técnicas de biología molecular, hasta la fecha estos receptores han sido clasificados como 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇; el receptor 5-HT₁ es adicionalmente dividido en los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_F. Cada subtipo de receptor está involucrado en una función de serotonina diferente, y posee propiedades diferentes.

Regulación de la transmisión de 5-HT

La liberación de 5-HT en las terminales nerviosas posee una retroalimentación regulada por dos diferentes subtipos de receptores de 5-HT. Los autorreceptores 5-HT_{1A} inhibidores están ubicados en los cuerpos celulares en los núcleos rafe, que con la estimulación por 5-HT disminuyen la propagación de impulso en las neuronas de 5-HT, y así reducen la liberación de 5-HT en las terminales nerviosas. Otro subtipo de receptores 5-HT inhibidores está ubicado en las terminales nerviosas de 5-HT, los receptores h5-HT_{1B}, (en roedores los receptores r5-HT_{1B}), que regulan la concentración sináptica de 5-HT, controlando la cantidad de 5-HT que es liberada. Un antagonista de estos autorreceptores terminales en

consecuencia incrementa la cantidad de 5-HT liberada por impulsos nerviosos, que se ha demostrado tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo*.

El uso de un antagonista del autorreceptor h5-HT_{1B} terminal por lo tanto incrementará la concentración de 5-HT sináptica, y realzará la transmisión en el sistema de 5-HT. En consecuencia, produciría un efecto antidepresivo, haciéndolo así útil como una medicación para la depresión.

También existen otras localizaciones del subtipo de receptor h5-HT_{1B}. Una gran parte de estos receptores postsinápticos parece estar ubicada en terminales nerviosas de otros sistemas neuronales (así denominados heterorreceptores). Debido a que el receptor h5-HT_{1B} media las respuestas inhibitorias, un antagonista de este subtipo de receptor también podría incrementar la liberación de otros neurotransmisores que no sean 5-HT.

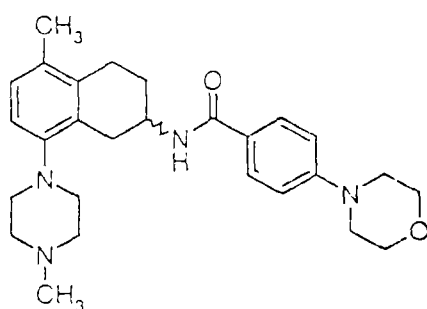
Los compuestos que tienen actividad h5-HT_{1B} pueden, de acuerdo con evaluaciones farmacológicas bien conocidas y reconocidas, ser divididos en agonistas totales, agonistas parciales y antagonistas.

Descripción de la Invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen un efecto selectivo en el receptor h5-HT_{1B}, con preferencia, propiedades antagonistas, así como también tienen una buena biodisponibilidad, y que pueden ser formulados con facilidad en formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de acuerdo con la invención sorprendentemente han resuelto el problema anterior, ya que se disuelven lo suficientemente rápido y se mantienen disueltos en el jugo gástrico hasta que una cantidad suficiente de sustancial ha sido absorbida.

Por lo tanto, la presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I o solvatos de dicha sal, en el cual el

compuesto de fórmula I es como el enantiómero (*R*), el enantiómero (*S*) o el racemato.



(I)

con la condición que

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno (2*S*,3*S*)-tartrato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno (2*R*,3*R*)-tartrato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida bencenosulfonato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno 1,2-etanodisulfonato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno maleato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno sulfato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida D-gluconato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno succinato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida metanosulfonato.

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno (*S*)-maleato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida dihidrógeno citrato y

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida clorhidrato

están excluidos,

cuyas sales poseen un alto efecto selectivo en el receptor h5-HT_{1B}, son fácilmente formuladas en formulaciones farmacéuticas, y también muestran suficiente biodisponibilidad después de la administración oral.

Los enantiómeros preferidos son los enantiómeros (*R*).

Los compuestos preferidos son (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida L-lactato, (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida dibromhidrato, (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida monobromhidrato y (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida diclorhidrato.

Se pueden emplear tanto ácidos orgánicos como inorgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas de acuerdo con la invención. Los ácidos ilustrativos son ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico, oxálico, clorhídrico, fórmico, bromhídrico, cítrico, acético, láctico, tartárico, dibenzoiltartárico, diacetiltartárico, palmoico, etanodisulfónico, sulfámico, succínico, propiónico, glicólico, málico, glucónico, pirúvico, fenilacético, 4-

aminobenzoico, antranílico, salicílico, 4-aminosalicílico, 4-hidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibenzoico, 3,5-dihidroxibenzoico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, sulfanílico, naftalenosulfónico, ascórbico, ciclohexilsulfámico, fumárico, maleico y benzoico. El compuesto de fórmula I puede formar hemi-, mono-, sesqui-, di- o trisales, o cualquier otra combinación de sales entre medio de los ácidos anteriores, si fuera aplicable. Estas sales se preparan con facilidad por métodos conocidos en el arte.

Los solvatos preferidos de esta invención son los hidratos. Se pueden formar otros solvatos a partir de solventes tales como acetato de etilo, etanol o acetona. Los solvatos de las sales se preparan sin dificultad por métodos conocidos en el arte.

Formulaciones Farmacéuticas

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas fácilmente formuladas que comprenden como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o un solvato de dicha sal como un enantiómero o un racemato, o una combinación de dichas sales y / o solvatos, opcionalmente en conjunto con diluyentes, excipientes o portadores inertes.

De acuerdo con la presente invención el compuesto de la invención normalmente se administrará en forma oral, rectal o por inyección, en forma de formulaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, lactatos, acetatos, fosfatos, sulfatos, sulfamatos, citratos, tartratos, oxalatos y similares, o como un solvato de dicha sal en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación

puede ser una preparación sólida, semisólida o líquida. Habitualmente la sustancia activa constituirá entre 0,1 y 99 % en peso de la preparación, más específicamente entre 0,5 y 20 % en peso para preparaciones propuestas para inyección, y entre 0,2 y 50 % en peso para preparaciones adecuadas para administración oral.

Para producir formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención en la forma de dosificaciones unitarias para aplicación oral, el compuesto seleccionado puede mezclarse con un excipiente sólido, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones tales como almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, un aglutinante tal como gelatina o polivinilpirrolidona, y un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, ceras, parafina, y similares, y luego comprimirse para formar tabletas. Si se requieren tabletas revestidas, los centros, preparados como se describe anteriormente, pueden ser revestidos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Alternativamente, la tableta puede ser revestida con un polímero conocido para la persona experta en el arte, disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil o mezcla de solventes orgánicos. Se pueden agregar materiales colorantes a estos revestimientos, para distinguir fácilmente entre tabletas que contienen diferentes sustancias activas o diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, la sustancia activa puede mezclarse con por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de la sustancia activa usando o bien los excipientes mencionados anteriormente para tabletas, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. Además

las cápsulas de gelatina dura se pueden llenar con líquidos o semisólidos de la droga.

Las dosificaciones unitarias para aplicación rectal pueden ser soluciones o suspensiones, o se pueden preparar en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en una mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina. Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden ser en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo soluciones que contienen desde aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso de la sustancia activa que se describe en la presente, siendo el balance azúcar y mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como un agente espesante, u otros excipientes conocidos para el experto en el arte.

Las soluciones para aplicaciones parenterales por inyección se pueden preparar en una solución acuosa de una sal de la sustancia activa farmacéuticamente aceptable soluble en agua, con preferencia en una concentración de desde aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso. Estas soluciones también pueden contener agentes estabilizantes y / o agentes buffer, y convenientemente pueden ser proporcionadas en varias ampollas de dosificación unitaria.

Las dosis diarias adecuadas del compuesto de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son aproximadamente 0,01 - 100 mg / kg peso corporal en administración peroral y 0,001 - 100 mg / kg peso corporal en administración parenteral.

El compuesto de la invención se puede usar en una combinación con un inhibidor de la reabsorción de 5-HT, tal como fluoxetina, paroxetina, citalopram,

clomipramina, sertralina, alaproclato o fluvoxamina, con preferencia paroxetina o citalopram. Otra combinación posible es usar el compuesto de la invención junto con un inhibidor de monoamina oxidasa, tal como moclobemida, tranilcipramina, brofaromida o fenelzina, con preferencia moclobemida o fenelzina. Aún otra combinación posible es el compuesto de la invención junto con un antagonista de 5-HT_{1A}, tales como los compuestos que se describen en la WO 96/33710, con preferencia (R)-5-carbamoil-3-(N,N-diciclobutilamino)-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano.

Uso Médico y Farmacéutico

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención en terapia como antagonistas de h5-HT_{1B}, agonistas parciales o agonistas totales, con preferencia como antagonistas, y el uso en el tratamiento de desórdenes mediados por 5-hidroxitriptamina. Ejemplos de dichos desórdenes son desórdenes en el SNC, tales como desórdenes del estado de ánimo (depresión, desorden depresivo mayor, episodios depresivos mayores, distimia, desorden afectivo estacional, fases depresivas de desorden bipolar), desórdenes de la ansiedad (desorden obsesivo compulsivo, desorden de pánico con / sin agorafobia, fobia social, fobia específica, desorden de ansiedad generalizado, desorden de estrés postraumático), desórdenes de la personalidad (desórdenes de control del impulso, tricotelomanía), obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, alteraciones sexuales, alcoholismo, abuso de tabaco, autismo, déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria (daños de la memoria asociados con la edad, demencia senil y presenil), agresión patológica, esquizofrenia, desórdenes endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), ataque, disquinesia, enfermedad de Parkinson, termorregulación, dolor, hipertensión. Otros ejemplos de desórdenes mediados

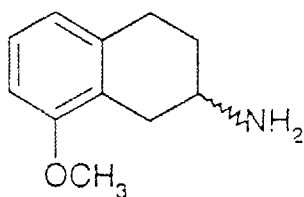
por hidroxitriptamina son incontinencia urinaria, vasospasmo y control de crecimiento de tumores (por ejemplo, carcinoma de pulmón).

Métodos de Preparación

La presente invención también se relaciona con procesos para la preparación de compuestos de la invención.

Métodos de Preparación de Intermediarios

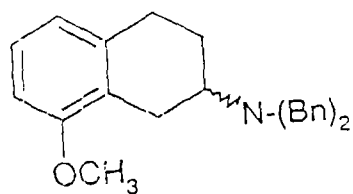
(i) La bencilación del compuesto de fórmula II, ya sea como un racemato o como un enantiómero,



(II)

para obtener un compuesto de fórmula III, se puede llevar a cabo por reacción con un agente de bencilación adecuado, por ejemplo, un haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo o cloruro de bencilo, o un alcohol activado, por ejemplo, bencilesilato o bencil tosilato. La reacción se puede llevar a cabo usando una sal o la base del compuesto II en un solvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, acetona o acetonitrilo, con una base adecuada, por ejemplo, NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ o una trialquilamina, tal como trietilamina, a una temperatura dentro del rango de +20 °C a +150 °C. La presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, yoduro de potasio o yoduro de sodio, pueden incrementar la velocidad de la reacción.

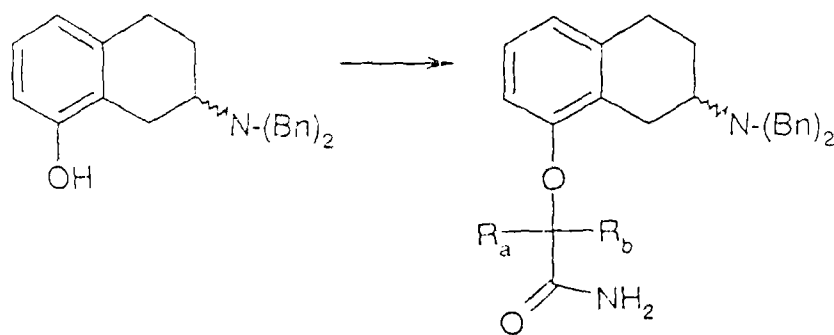
(ii) La demetilación del compuesto de fórmula III



(III)

para obtener un compuesto de fórmula IV se puede llevar a cabo tratando el compuesto con un reactivo ácido, tal como HBr acuoso, HI, HBr / CH₃COOH, BBr₃, AlCl₃, piridina-HCl o con un reactivo nucleofílico básico tal como CH₃C₆H₄S⁻ o C₂H₅S⁻ en un solvente adecuado. Los solventes adecuados pueden ser cloruro de metileno o cloroformo, y la reacción se puede producir entre -78 °C y +60 °C.

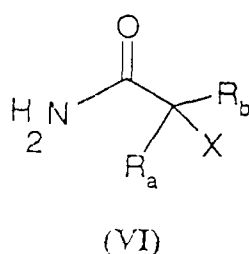
(iii) La conversión del compuesto de fórmula IV a un compuesto de fórmula V



(IV)

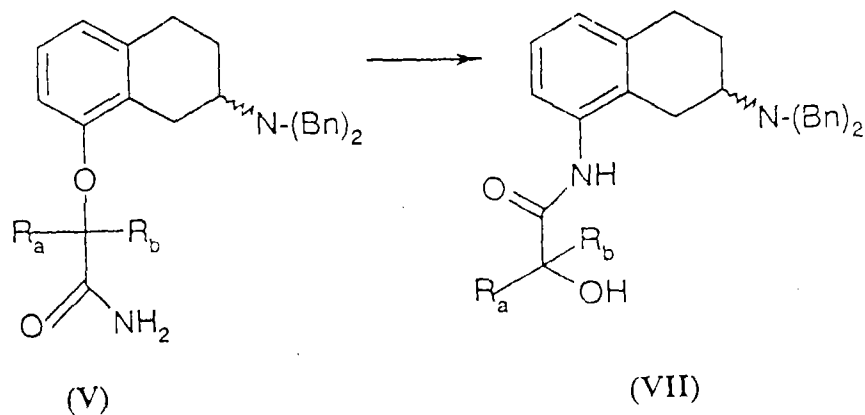
(V)

se puede llevar a cabo por medio de la reacción con un compuesto de fórmula VI



donde X representa un grupo de salida, por ejemplo, un halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo alcano- o arenosulfonilo, tal como un grupo *p*-toluensulfonilo, y R_a y R_b son hidrógeno o un grupo alquilo inferior, por ejemplo, metilo. El proceso se puede llevar a cabo con una sal del compuesto de fórmula IV obtenida por reacción con una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH, NaOH, BuLi o NaH. La reacción se puede conducir en un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente aprótico tal como dioxano, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, benceno o éter de petróleo, y la reacción se puede producir entre $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

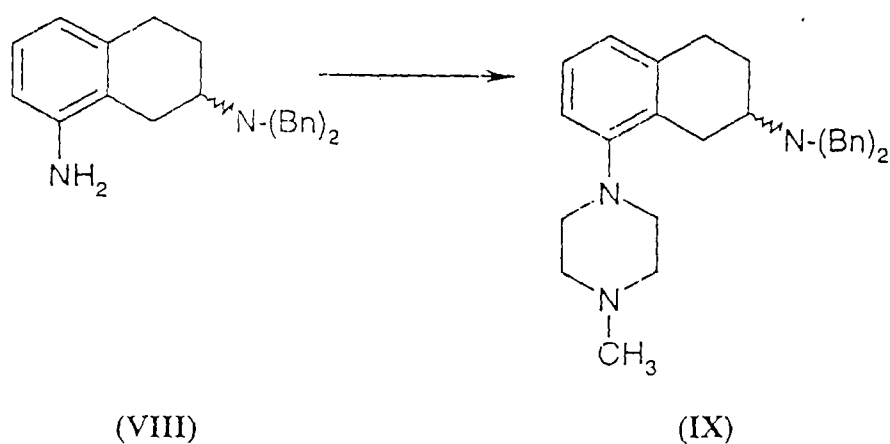
(iv) La re-disposición de un compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula VII



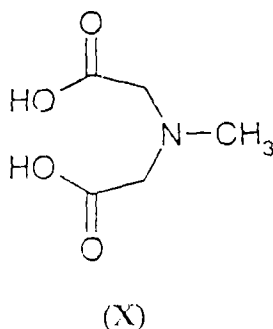
se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo, solvente aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, dioxano, 1,1,3,3-tetrametilurea, tetrahydrofurano o triamida hexametilfosfórica con una base adecuada, por ejemplo, K_2CO_3 , KOH, *ter*-butóxido de potasio o NaH, a una temperatura dentro del rango de +20 °C a +150 °C. La presencia de un cosolvente, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidona, o triamida hexametilfosfórica en concentración apropiada en el solvente, puede incrementar la velocidad de la reacción.

(v) La hidrólisis de un compuesto de fórmula VII a un compuesto VIII se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas usando ácidos tales como H_2SO_4 , HCl o HBr en un solvente adecuado, por ejemplo, H_2O , etanol, metanol o mezclas de los mismos, y la reacción se puede producir a entre +20 °C y +100 °C, o bajo condiciones básicas usando bases tales como NaOH o KOH en un solvente adecuado, por ejemplo, H_2O , etanol, metanol o mezclas de los mismos, y la reacción se puede producir a entre +20 °C y +100 °C.

(vi) La conversión de compuesto de fórmula VIII en un compuesto de fórmula IX

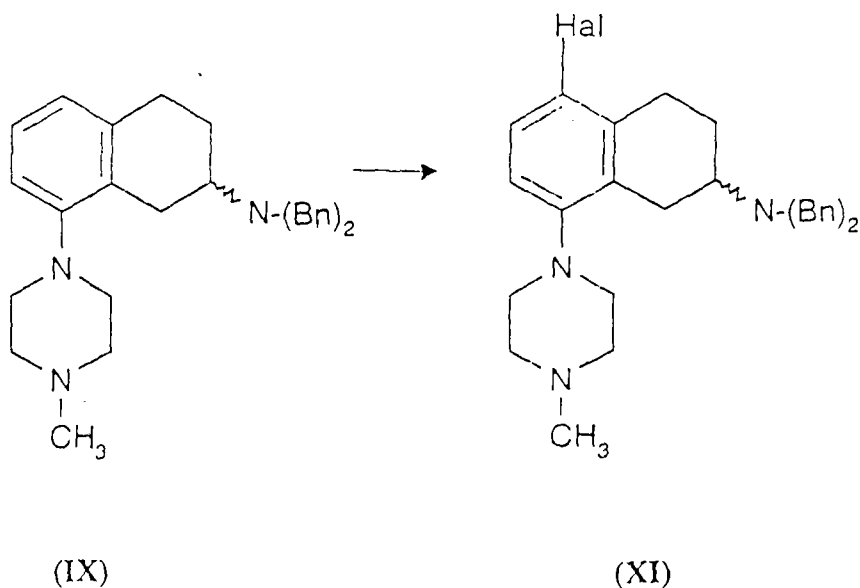


se puede llevar a cabo por medio de la reacción con un compuesto de fórmula X.

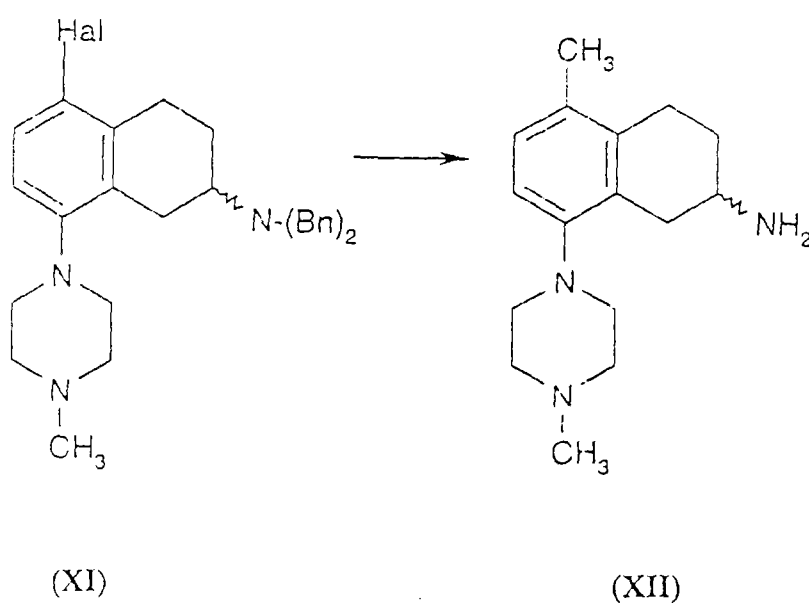


El proceso se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente aprótico / anhidro, tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de reactivo de copulación, tal como *N,N*-carbonildiimidazol, y la reacción se puede producir entre +20 °C y +130 °C. La reacción es seguida por la reducción de la imida con un agente reductor adecuado, por ejemplo, LiAlH_4 , en un solvente adecuado, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, a una temperatura entre +20 °C y reflujo.

(vii) La halogenación del compuesto de fórmula IX



para obtener un compuesto de fórmula **XI** se puede efectuar por sustitución electrofílica aromática usando un agente de halogenación adecuado, tal como Br₂, Cl₂, I₂, ICl, o SO₂Cl₂. La reacción se puede llevar a cabo usando la sal o la base del compuesto **IX** en un solvente apropiado, por ejemplo, ácido acético, HCl / etanol o agua, con o sin una base adecuada, por ejemplo, acetato metálico alcalino, tal como acetato de sodio, y a una temperatura de reacción entre -20 °C y temperatura ambiente.

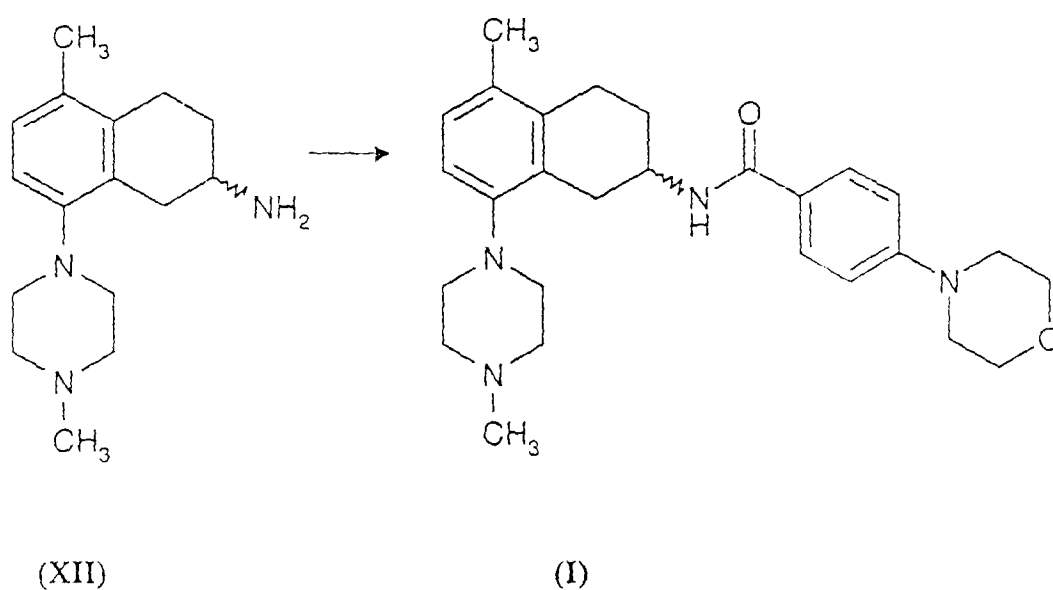


(viii) La conversión del compuesto de fórmula **XI** en un compuesto de fórmula **XII** se puede llevar a cabo por un intercambio de metal - halógeno, en un solvente anhidro apropiado, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, usando un alquil-litio adecuado o metal, por ejemplo, butil litio, litio o limaduras de magnesio, seguido del tratamiento con yoduro de metilo, y la reacción se puede efectuar a una temperatura de reacción dentro del rango de -78 °C hasta temperatura ambiente,

seguido de descomposición de los grupos bencilo por hidrogenación sobre un catalizador adecuado que contiene paladio, rodio, platino o níquel, en un solvente adecuado, por ejemplo, ácido acético o etanol, y a una temperatura de reacción de entre +20 °C y +120 °C.

Método de Preparación de Producto Final

Otro objetivo de la invención es un proceso para la preparación del compuesto de la invención por acilación de un compuesto de fórmula XII,



con ácido 4-morfolinobenzoico activado, y haciendo reaccionar la base con un ácido orgánico o inorgánico para formar la sal con o sin un solvato.

En consecuencia, la acilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XII con el cloruro ácido o bromuro ácido de ácido 4-morfolinobenzoico en un solvente adecuado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, con una base adecuada, por ejemplo, triálquilamina, tal como trietilamina, a una temperatura entre -20 °C y temperatura de reflujo, o activando la función ácido carboxílico en ácido 4-morfolinobenzoico con un reactivo activante, tal como *N,N*-carbonildiimidazol, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, o cloruro difenilfosfínico, con o sin una base adecuada tal como *N*-metilmorfolina en un solvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, y la reacción se puede conducir a una temperatura entre +20 °C y +150 °C.

Además, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I se puede obtener haciendo reaccionar la base con el ácido apropiado en un solvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol ó 2-propanol, u otro solvente adecuado tal como agua, acetato de etilo, hexano, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, cloroformo o mezclas de los mismos. El proceso se puede llevar a cabo a varias temperaturas, entre -30 y reflujo. La sal formada en el proceso anterior puede formarse como un solvato.

Ejemplos de Trabajo

Los siguientes ejemplos describirán, pero no limitarán, la invención.

Ejemplo 1

(R)-2-*N,N*-Dibencilamino-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

A una solución de (*R*)-8-metoxi-2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno clorhidrato (24 g, 0,11 mol) en acetonitrilo (600 ml) se agregaron carbonato de

potasio (53 g, 0,39 mol), yoduro de potasio (cantidad catalítica) y bromuro de bencilo (34 ml, 0,28 mol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante un período de 35 horas.

Después de que el precipitado se separó por filtración, y que se eliminó el acetonitrilo *in vacuo*, el residuo se fraccionó entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *in vacuo*, para dar un producto crudo que fue purificado sobre una columna de gel de sílice usando hexano / acetato de etilo (3:1) como el eluyente. Rendimiento: 36 g (91 %) del compuesto del enunciado como un sólido blanco: p. f. 105 - 107 °C; $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 124^\circ$ (c 1.0, cloroformo); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 357 (100, M^+).

Ejemplo 2

(R)-7-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol

Se disolvió (R)-2-N,N-Dibencilamino-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (43 g, 0,12 mol) en éter dietílico (800 ml), y se agregó un exceso de una solución de HCl etérea por goteo. El precipitado se filtró y se secó *in vacuo*, para dar un sólido blanco. Este producto crudo (42 g, 0,11 mol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (1 l) y se enfrió hasta -60 °C. A la solución se agregó por goteo tribromuro de boro (16 ml, 0,15 mol), disuelto en cloruro de metileno anhidro (100 ml). La temperatura de reacción se dejó alcanzar -5 °C y se mantuvo así durante la noche. A la solución enfriada al hielo se agregó por goteo una solución de hidróxido de amonio acuoso 2 M, y la mezcla se extrajo, dos veces, con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*, para dar un residuo crudo. La cromatografía sobre sílice (eluyente: cloruro de metileno) proporcionó 34 g (93 % rendimiento) del compuesto del enunciado como un aceite claro viscoso: $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 118^\circ$ (c 1.5, cloroformo); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 343 (53, M^+).

Ejemplo 3**(R)-2-(7-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-2-metilpropanamida**

Se agitó (R)-2-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (10 g, 29 mmol) en dioxano anhidro (150 ml) con hidruro de sodio (80 % en aceite, 0,96 g, 32 mmol), durante 1 hora. Se agregó 2-bromo-2-metilpropanamida (4,8 g, 29 mmol; descrito en: Coutts, I. G. C.; Southcott, M. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 767 - 770), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar, el bromuro de sodio precipitado se separó por filtración, se evaporó el filtrado *in vacuo* y el residuo se fraccionó entre agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó, para dar un producto crudo que fue purificado en una columna de gel de sílice usando cloruro de metileno como el eluyente. Rendimiento: 9,6 g (76 %) del compuesto del enunciado como cristales blancos: p. f. 125 - 126 °C; [α]_D²¹ + 98 ° (c 1.1, cloroformo); EIMS (70 eV) *m/z* (intensidad relativa) 428 (13, M⁺).

Ejemplo 4**(R)-N-(7-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

A una solución de (R)-2-(7-N,N-dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-2-metilpropanamida (9,1 g, 21 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidona (10 ml) y N,N-dimetilformamida seca (100 ml) se agregó hidruro de sodio (80 % en aceite, 1,4 g, 47 mmol), y la reacción se calentó a 130 °C durante 8 horas. La solución se volcó en una mezcla de hielo y agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. La cromatografía en sílice (eluyente: cloroformo / etanol saturado con NH₃; 100 : 0,5) proporcionó 7,6 g (84 %

rendimiento) como cristales blancos: p. f. 134 - 135 °C; $[\alpha]^{21}_D + 130^\circ$ (c 1.1, cloroformo); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 428 (1, M^+).

Ejemplo 5

(R)-2-N,N-Dibencilamino-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

(R)-N-(7-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (7,4 g, 17 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (200 ml) y una solución acuosa de HCl 20 % (300 ml) y se calentó a reflujo durante 8 horas. El etanol se evaporó *in vacuo* y la solución restante se lavó dos veces con éter dietílico y se enfrió sobre baño de hielo. Luego de la alcalización con una solución acuosa 45 % de hidróxido de sodio, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. La purificación en una columna de gel de sílice usando cloroformo como el eluyente proporcionó 3,8 g (76 % rendimiento) del compuesto del enunciado como un aceite marrón claro: $[\alpha]^{21}_D + 124^\circ$ (c 0.9, cloroformo); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 342 (92, M^+).

Ejemplo 6

(R)-1-(7-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)-4-N-metilpiperazina-2,6-diona

Se agregó 1,1'-Carbonildiimidazol (6,0 g, 37 mmol) a una suspensión agitada de ácido metiliminodiacético (2,7 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Luego se agregó (R)-2-N,N-dibencilamino-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5,7 g, 17 mmol), y se continuó la agitación a reflujo durante 17 horas. Se agregó una cantidad adicional de 1,1'-carbonildiimidazol (2,9 g, 18 mmol), y se continuó el calentamiento a reflujo durante otras 17 horas. El solvente se evaporó *in vacuo* y

el producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice usando cloroformo / etanol saturado con NH_3 (100 : 0,5) como el eluyente. Rendimiento: 6,6 g (87 %) del compuesto del enunciado como un aceite: $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 90^\circ$ (c 0.52, cloroformo); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 453 (8, M^+).

Ejemplo 7

(R)-2-N,N-Dibencilamino-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

(R)-1-(7-N,N-Dibencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)-4-metilpiperazina-2,6-diona (1,4 g, 3,1 mmol) se agregó a una suspensión de hidruro de litio aluminio (0,57 g, 15 mmol) en éter dietílico anhidro (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se templó por adición de agua (0,60 ml), hidróxido de sodio acuoso 15 % (0,60 ml) y nuevamente agua (1,8 ml). La mezcla se filtró, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *in vacuo*. La purificación en una columna de gel de sílice usando cloroformo / etanol saturado con NH_3 (100 : 2) como el eluyente proporcionó 1,0 g (79 % rendimiento) del compuesto del enunciado como un aceite viscoso: $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 53^\circ$ (c 0.5, cloroformo); EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 425 (2, M^+).

Ejemplo 8

(R)-5-Bromo-2-N,N-dibencilamino-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

A una solución de (R)-2-N,N-dibencilamino-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (2,8 g, 6,5 mmol) y acetato de sodio (6,8 g, 83 mmol) en ácido acético (100 ml) se agregó bromo (370 ml, 7,2 mmol) en una porción, y la reacción se agitó durante 5 minutos. El solvente se evaporó *in vacuo* y el sólido restante se fraccionó entre agua y cloruro de metileno y se enfrió sobre baño de hielo. La fase de agua se alcalizó con solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio

y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó *in vacuo*, para dar un producto crudo, el que fue purificado en una columna de gel de sílice usando cloroformo / etanol saturado con NH_3 (100 : 2) como el eluyente. Rendimiento: 2 g (61 %) de un aceite marrón viscoso: EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 503 y 505 (0.6, M^+).

Ejemplo 9

(R)-2-N,N-Dibencilamino-5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

(R)-2-N,N-Dibencilamino-5-bromo-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (16 g, 0,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano recientemente destilado (300 ml) y se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bajo argón. A la solución se agregó n-butil litio (19 ml, 1,6 M en hexano, 0,31 mol), por goteo durante 45 min. a una temperatura máxima de $-76\text{ }^\circ\text{C}$. La solución verde oscura se agitó durante 20 minutos adicionales. Se agregó por goteo una solución de yoduro de metilo (1,9 ml, 0,31 mol) en tetrahidrofurano recientemente destilado (10 ml), durante 25 minutos a una temperatura máxima de $-74\text{ }^\circ\text{C}$, haciendo que desaparezca el color verde. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 50 minutos y a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 50 minutos. La reacción se templó con i-propilalcohol (3 ml) y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (300 ml) y H_2O (30 ml) y las fases se separaron, y el estrato orgánico se lavó con salmuera (30 ml). Luego de secar (Na_2SO_4), y de la evaporación del solvente *in vacuo*, se obtuvieron 15 g de un producto crudo. La purificación por cromatografía de columna en sílice usando acetato de etilo / trietilamina (100 : 1) como el eluyente proporcionó 11 g (82 % rendimiento) del compuesto del enunciado como un aceite marrón: EIMS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 439 (5, M^+); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +86\text{ }^\circ$ (c 0,05, CHCl_3).

Ejemplo 10**(R)-2-Amino-5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno**

(R)-2-*N,N*-Dibencilamino-5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-12,3,4-tetrahidronaftaleno (28 g, 64 mmol) se disolvió en ácido acético (280 ml) y se cargó en un autoclave de vidrio Büchi (1 l). Se agregó paladio 10 % sobre carbón (2,8 g, con 50 % H₂O). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C y a 500 kPa (5 bar) presión de hidrógeno durante 3,5 horas. El catalizador se separó por filtración y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (400 ml) y agua (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se ajustó el pH a 12 por adición de NaOH acuoso (45 %), y las fases se separaron. La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y el estrato orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del solvente *in vacuo* proporcionó 18 g (99 % rendimiento) del compuesto del enunciado como un aceite marrón. EIMS (70 eV) *m/z* (intensidad relativa) 259 (34, M⁺); [α]_D²² -1,1 ° (c 0,09, CHCl₃).

Ejemplo 11**(R)-*N*-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida**

Se agitaron ácido 4-morfolinobenzoico (23,3 g, 113 mmol; descrito en: Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. *Zh. Org. Khim.* **1978**, *14*(10), 2060 - 2064) y 1,1'-carbonildiimidazol (19,2 g, 118 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida anhidra (250 ml), a 75 °C durante 2 horas y se enfriaron hasta temperatura ambiente. A la solución se agregó (R)-2-amino-5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-12,3,4-tetrahidronaftaleno (27,8 g, 107 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida anhidra (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 58

horas, proporcionando una suspensión blanca. El precipitado se separó por filtración y se secó *in vacuo*, proporcionando 13,3 g de un producto crudo. El licor madre se concentró hasta sequedad *in vacuo*, proporcionando 65 g de un material crudo, que fue fraccionado entre CH₂Cl₂ (500 ml) y H₂O (70 ml). El estrato orgánico se lavó con H₂O (70 ml) y salmuera (2 x 70 ml) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó *in vacuo*, proporcionando 40 g. Se combinaron las dos porciones y se recrystalizaron, tres veces, a partir de metanol anhidro, para dar 33,6 g (70 % rendimiento) del compuesto del enunciado como agujas blancas: p. f. 236 - 237 °C; EIMS (70 eV) *m/z* (intensidad relativa) 448 (3, M⁺); [α]_D²² -60 ° (c 0,15, CHCl₃).

Sales de (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida

Se determinaron todos los puntos de fusión usando Calorimetría de Escaneo Diferencial (DSC). El índice de escaneo de temperatura fue 10 °C por minuto, comenzando desde temperatura ambiente. Las muestras se investigaron en platillos de aluminio con tapa suelta bajo nitrógeno.

Ejemplo 12

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida L-Lactato

A una solución tibia de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (1,0 g, 2,2 mmol) en metanol (40 ml) se agregó ácido L-láctico (240 mg, 2,7 mmol) y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó *in vacuo* y el residuo blanco se disolvió en 2-propanol (20 ml) bajo calentamiento. Luego de la adición de éter dietílico (10 ml), la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El

precipitado formado se separó por filtración y se secó *in vacuo*, para dar 360 mg (30 % rendimiento) del producto deseado como cristales blancos: p. f. 130 - 140 °C. Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_4O_2XC_3H_6O_3$: C, 66,9; H, 7,9; N, 10,4. Hallado: C, 66,6; H, 7,9; N, 10,3.

Ejemplo 13

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida L-Ascorbato

A una solución tibia de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (1,0 g, 2,2 mmol) en metanol (30 ml) se agregó una solución de ácido L-ascórbico (475 mg, 2,7 mmol) en metanol (20 ml), y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Aproximadamente 25 ml del solvente se evaporaron *in vacuo*, y la solución restante (25 ml) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los cristales se filtraron y se secaron *in vacuo*, para dar 1,3 g (92 % rendimiento) del compuesto del enunciado como cristales grises claros. p. f. 235 - 245 °C. Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_4O_2XC_6H_8O_6XH_2O$: C, 61,7; H, 7,2; N, 8,7. Hallado: C, 61,9; H, 7,0; N, 8,9.

Ejemplo 14

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida Salicilato

A una solución en ebullición de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (1,0 g, 2,2 mmol) en metanol (50 ml) se agregó una solución de ácido salicílico (400 mg, 2,9 mmol) en etanol (10 ml). El solvente se concentró *in vacuo*, y la solución restante (20 ml) se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se colocó en el refrigerador durante el fin de semana. Los cristales se filtraron y se secaron *in vacuo*, para dar 1,2 g (86 %

rendimiento) del compuesto del enunciado como cristales blancos. p. f. 235 - 240 °C. Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_4O_2XC_7H_6O_3$: C, 69,6; H, 7,2; N, 9,6. Hallado: C, 69,5; H, 7,2; N, 9,5.

Ejemplo 15

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida Glicolato

A una solución caliente de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (1,0 g, 2,2 mmol) en etanol (50 ml) se agregó una solución caliente de ácido glicólico (200 mg, 2,6 mmol) en etanol (10 ml). El solvente se concentró *in vacuo*, y la solución restante (20 ml) se hizo bullir y se agregó acetato de etilo hasta que la solución estuviera turbia. Luego de bullir durante algunos minutos, la solución se enfrió y se colocó en el refrigerador durante la noche. Los cristales se filtraron y se secaron *in vacuo*, para dar 1,0 g (83 % rendimiento) como cristales blancos. Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_4O_2XC_7H_6O_3X2H_2O$: C, 62,1; H, 7,9; N, 10,0. Hallado: C, 62,7; H, 7,7; N, 9,6.

Ejemplo 16

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida Dibromhidrato

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (2,0 g, 4,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (55 ml) y se agregó una solución etérea de HBr hasta que la solución estuviera acídica. El sólido blanco se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar el sólido crudo. El sólido crudo se recrystalizó a partir de etanol absoluto / acetato de etilo, para dar 0,78 g (29 % rendimiento) de cristales

transparentes blancos: p. f. 250 - 265 °C. Anal. Calc. para $C_{27}H_{38}Br_2N_4O_2$: C, 53,1; H, 6,3; Br, 26,2; N, 9,2. Hallado: C, 53,0; H, 6,4; Br, 26,3; N, 9,0.

Ejemplo 17

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida Diclorhidrato

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (2,0 g, 4,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (55 ml) y se agregó una solución etérea de HCl hasta que la solución estuviera acídica. El sólido blanco se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar un sólido higroscópico crudo. El sólido crudo se recrystalizó, dos veces, a partir de etanol / acetato de etilo, para dar 0,11 g (16 % rendimiento) de cristales blancos duros chicos. Anal. Calc. para $C_{27}H_{38}Cl_2N_4O_2$: C, 62,2; H, 7,3; Cl, 13,6; N, 10,7. Hallado: C, 62,1; H, 7,4; Cl, 13,4; N, 10,8.

Ejemplo 18

(R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida Monobromhidrato

Se disolvió imidazol (16,3 g, 239 mmol) en isopropanol (170 ml) y se agregó por goteo ácido bromhídrico (34 % p / p en ácido acético, 49,5 ml, 218 mmol). Esta solución se agregó a una suspensión de (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida (89,2 g, 198 mmol) en isopropanol (710 ml) a 40 °C. Luego de que se completara la adición, la mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, los cristales se recolectaron por filtración y se secaron a 60 °C bajo vacío, para dar 98,5 g (93,6 % rendimiento) de monobromhidrato crudo.

Composición Buffer (mM) NaHCO_3 (25), NaH_2PO_4 (1,2), NaCl (117), KCl (6), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,2), CaCl_2 (1,3), EDTA Na_2 (0,03). El buffer es gaseado durante por lo menos 30 minutos antes del uso. El pH del buffer es aproximadamente 7,2 a temperatura ambiente, pero se eleva hasta aproximadamente 7,4 a 37 °C.

Preparación de tajadas corticales occipitales

Se decapitaron cobayas (200 - 250 g) y se extrajo el cerebro entero. Se disectó la corteza occipital y se cortó en tajadas de 0,4 x 4 mm, con una máquina cortadora McIlwain. La parte blanca del tejido debería ser eliminada con cuidado con una pinza antes del tajado. Las tajadas se incubaron en 5 ml de buffer en presencia de 5 mM cloruro de parglina. Luego de la incubación con 0,1 mM [^3H]-5-HT durante otros 30 minutos, las tajadas se transfirieron a un tubo de evaluación y se lavaron tres veces con el mismo volumen de buffer. Las tajadas se transfirieron a las recámaras de superfusión con una pipeta de plástico, y se lavaron durante 40 minutos con el buffer en presencia de citalopram inhibidor de absorción 2,5 μM , con un flujo 0,5 ml / min.

Estimulación Eléctrica de la liberación de 5-HT

El buffer superfusionado se recolectó en fracciones de 2 ml. Las tajadas se estimularon por electricidad con un tren de pulsos de frecuencia 3 Hz, duración 2 m y corriente 30 mA durante 3 min en las fracciones 3ra. y 4ta. Las drogas evaluadas se agregaron desde la fracción 8va. hasta el final del experimento.

Resultados

Una primera estimulación eléctrica (o K^+) produce una cantidad estándar de [^3H]-5-HT liberada (S_1). Antes de la primera y de una segunda estimulación el antagonista de $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ se agrega al medio, lo que produce un incremento de la

liberación (S_2) que depende de la dosis, luego de la segunda estimulación. Véase Figura 1.

La relación S_2 / S_1 que es porcentaje de [^3H]-5-HT liberada en la segunda estimulación (S_2) dividido por el de la primera estimulación (S_1) se usó para estimar los efectos de la droga sobre la liberación del transmisor.

Determinación de Solubilidad de (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida y sus Sales correspondientes

Método

Se agregó exceso de (R)-N-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida o sus sales correspondientes, a agua purificada. La solución se agitó durante la noche en un baño de agua, se mantuvo a 25 °C usando un termostato (Julabo SW y U3, 60 golpes / min). La solución saturada se centrifugó y se filtró a través de un filtro 0,45 μm Gelman GHP Acrodisc ® 13, se diluyó y se ensayó por HPLC.

Resultados

Solubilidad en agua a 25 °C para la base, (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.

0,034 mg / ml

Solubilidad en agua a 25 °C para diferentes sales de (R)-N-[5-Metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida.

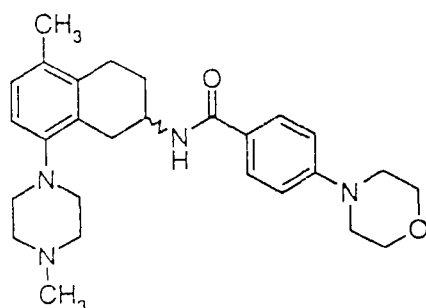
Sal (Ejemplo)	Solubilidad mg / ml
L-Lactato	18,8
L-Ascorbato	4,2
Salicilato	0,29
Glicolato	> 23,6
Dibromhidrato	4,6

Resulta claro de la comparación anterior entre el compuesto base y un número de sales representativas del mismo, que las sales del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) son más solubles en agua a un alcance mayor, en comparación con la base, y por lo tanto son más adecuadas para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o un solvato de dicha sal, en la cual el compuesto de fórmula I es como el enantiómero (*R*), el enantiómero (*S*) o el racemato



(I)

con la condición que

- (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno (2*S*,3*S*)-tartrato,
- (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno (2*R*,3*R*)-tartrato,
- (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida bencenosulfonato,
- (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno 1,2-etanodisulfonato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno maleato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno sulfato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida D-gluconato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno succinato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida metanosulfonato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida hidrógeno (*S*)-maleato,

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida dihidrógeno citrato y

(*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida clorhidrato

están excluidos.

2. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto de fórmula I es un enantiómero (*R*) o un solvato de dicha sal.

3. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida L-lactato, o un solvato del mismo.

4. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida L-ascorbato, o un solvato del mismo.

5. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida salicilato, o un solvato del mismo.
6. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida glicolato, o un solvato del mismo.
7. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida dibromhidrato, o un solvato del mismo.
8. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida monobromhidrato, o un solvato del mismo.
9. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-*N*-[5-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-morfolinobenzamida diclorhidrato, o un solvato del mismo.
10. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, o una combinación de dichas sales y / o solvatos, opcionalmente asociado con diluyentes, excipientes o portadores inertes.
11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para el uso en el tratamiento de desórdenes mediados por 5-hidroxitriptamina.
12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, para el uso en el tratamiento de desórdenes del estado de ánimo, desórdenes de la ansiedad, desórdenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, alteraciones sexuales, alcoholismo, abuso de tabaco, autismo, déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia,

desórdenes endocrinos, ataque, disquinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor, hipertensión, incontinencia urinaria, vasospasmo y control del crecimiento de tumores.

13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para el uso en el tratamiento de desorden depresivo mayor.

14. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, para el uso en terapia.

15. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, como se define en la reivindicación 14, para el uso en el tratamiento de desórdenes en el sistema nervioso central.

16. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, como se define en la reivindicación 15, para el uso en el tratamiento de desórdenes del estado de ánimo, desórdenes de la ansiedad, desórdenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, alteraciones sexuales, alcoholismo, abuso de tabaco, autismo, déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia, desórdenes endocrinos, ataque, disquinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor, hipertensión.

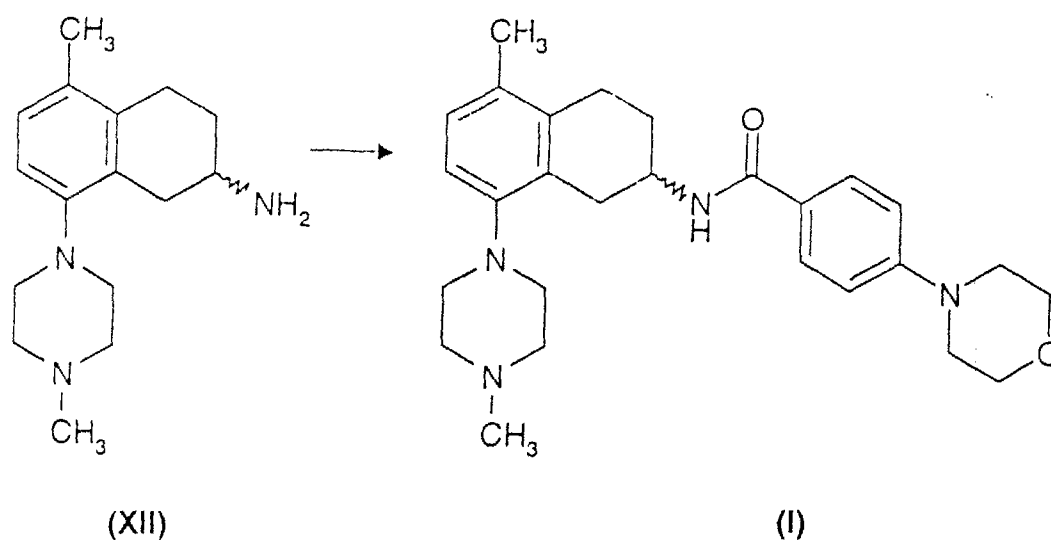
17. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, como se define en la reivindicación 16, para el uso en el tratamiento de desorden depresivo mayor.

18. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, como se define en la reivindicación 14, para el uso en el tratamiento de incontinencia urinaria, vasospasmo y control de crecimiento de tumores.

19. Una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, como se define en la reivindicación 14, para el uso en el tratamiento de desórdenes mediados por 5-HT_{1A} receptores.

20. Una sal o solvato como se define en la reivindicación 19, para el uso como un antagonista de $h5-HT_{1B}$.
21. El uso de una sal o solvato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes en el sistema nervioso central y / o incontinencia urinaria, vasospasmo y control del crecimiento de tumores.
22. El uso de una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 21, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes del estado de ánimo, desórdenes de la ansiedad, desórdenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, alteraciones sexuales, alcoholismo, abuso de tabaco, autismo, déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia, desórdenes endocrinos, ataque, disquinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor, hipertensión.
23. El uso de una sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 22, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desorden depresivo mayor.
24. El uso de una sal o solvato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes mediados por 5-hidroxitriptamina.
25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, se usa como un antagonista de $h5-HT_{1B}$.
26. Un método para el tratamiento de desórdenes en el sistema nervioso central y / o incontinencia urinaria, vasospasmo y control del crecimiento de tumores, por medio de la administración a un mamífero, incluyendo al hombre, que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal o solvato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9.

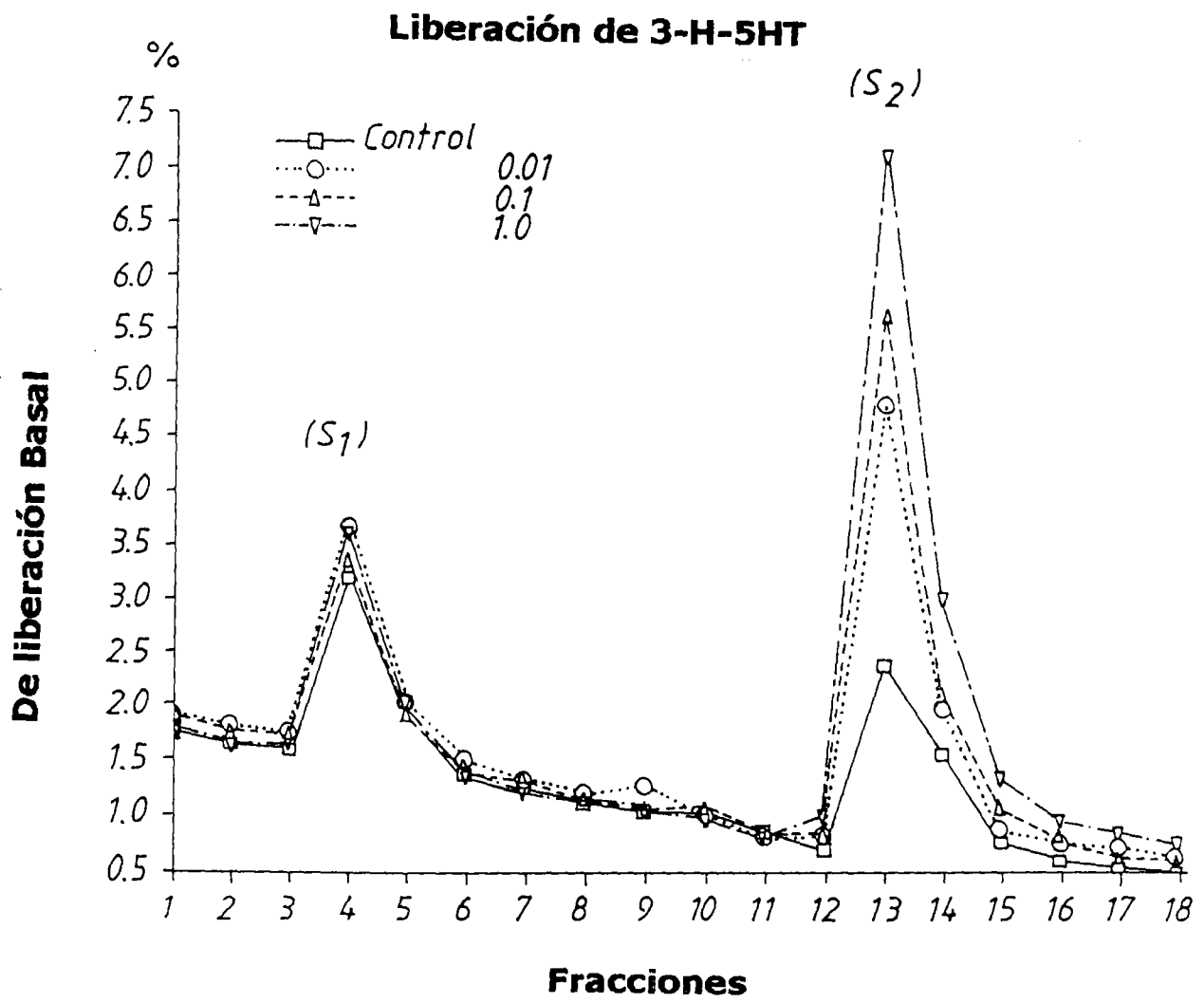
27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, para el tratamiento de desórdenes del estado de ánimo, desórdenes de la ansiedad, desórdenes de la personalidad, obesidad, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, alteraciones sexuales, alcoholismo, abuso de tabaco, autismo, déficit de atención, desorden de hiperactividad, migraña, desórdenes de la memoria, agresión patológica, esquizofrenia, desórdenes endocrinos, ataque, disquinesia, enfermedad de Parkinson, desórdenes termorregulatorios, dolor, hipertensión.
28. Un método de acuerdo con la reivindicación 27, para el tratamiento de desorden depresivo mayor.
29. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, para el tratamiento de desórdenes mediados por 5-hidroxitriptamina.
30. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, se usa como un antagonista de 5-HT_{1B} .
31. Un proceso para la preparación de la sal del compuesto de fórmula I o el solvato de dicha sal de acuerdo con la reivindicación 1, por acilación de un compuesto de fórmula XII,



con ácido 4-morfolinobenzoico activado, y haciendo reaccionar la base con un ácido orgánico o inorgánico para formar la sal con o sin un solvato.

1 / 1

Fig. 1



Nota:

Se retira el extracto para
publicación que corresponde
al folio 42.

2020/10.

Nota

Los folios

44 Tarjeta archivo temático

45 " " propietarios

fueron retirados para archivar.

Agosto 11 del 2.000

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

Radicación: 00052374
Fecha: 01/01/2014
Trámite: 100
Dependencia: 2101

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (4)
- Reivindicaciones (35)
- Resumen (3)
- Comprobante de Pago (2)

[X]
[X]
[X]
[X]
[X]
[X]
[X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

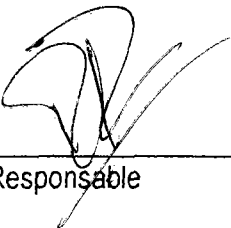
DISEÑO INDUSTRIAL []

- 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

Fecha: _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

44
2000-07-13
430

EXPEDIENTE 00-52301

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 Paris; 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., 13 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1303
00 052. 301
A 61K 31/495 // 31/535 // 31/165

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 o 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 /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 y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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.,

EXAMINADOR TECNICO

Agosto 11 del 2000

202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1303
EXPEDIENTE 00 052.301
IPC A 61 K 31/495 // 31/535 // 31/165

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO
E PATENTES 202007

JEFE DIVISIÓN
NUEVAS CREACIONES

Santa Fe de Bogotá, D.C.
Agosto 11 del 2000

47
2000-08-17
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-52301

AUTO 2439

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: 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 SEGUNDO: 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 _____

15 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.
fecha.

17 AGO 2000

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022