

**DATOS DEL SOLICITANTE**

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRÜENTHAL GmbH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad Aachen

Teléfono 59 82 4024002

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Matthias Gerlach y Dr. Corinna Maul

Identificación

Dirección Hofwiesenweg 12, D-63636 Brachtal y Friedrichstrasse 93,  
D-52070 Aachen, Alemania

Ciudad Brachtal y Aachen

Teléfono 59 82 4024002

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION**

(54) Título de la Invención "IMIDAZO-3-IL-AMINAS BICICLICAS, PROCEDIMIENTO PARA SU  
PREPARACION Y MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENEN"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País DE

(32) Fecha 08-10-99

(31)No. Solicitud 19948434.1

DE

08-10-99

19948438.4

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

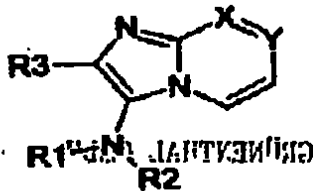
☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/135 // 31/4985

# RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

## Imidazo-3-il-aminas biciclicas de la fórmula general I



en forma de sus bases o sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento para su preparación y medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina biciclica de la fórmula general I en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

### ANEXOS DE LA SOLICITUD

- |                                                                                                                            |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica                                | <input type="checkbox"/>            |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación                                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Andina:                                                                                         |                                     |
| Copia dela primera solicitud                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |
| Traducción oficial                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Unionista:                                                                                      |                                     |
| Copia certificada de la primera solicitud:                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior |                                     |
| Traducción Simple                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| Capítulo descriptivo:                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dibujos, planos necesarios                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |
| Capítulo reivindicatorio                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo propietarios según formato                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo temático según formato                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Extracto para publicación según formato                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| Otros Documentos                                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería                     | <input checked="" type="checkbox"/> |

**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



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

RECIBO DE PAGO  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00375814  
Fecha (ACTO): 2000-10-25 16:10:50  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 011 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 1P  
NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 60,919  
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2000

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | Nº. PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|----------|-------------|----------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 2622184  | 6,420,000.00 |

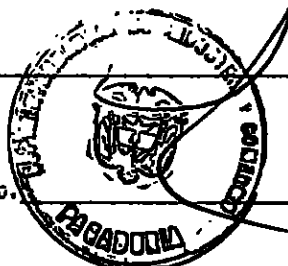
\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. HISTORICO           | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 608,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 608,000.00     |

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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

## **ANEXO**

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

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

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

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

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. .En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

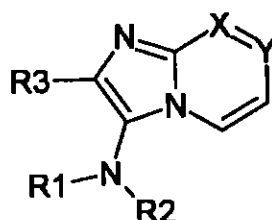
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I



I

en forma de sus bases o sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento para su preparación y medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere a imidazo-3-il-aminas bicíclicas sustituidas y medicamentos que contienen estos compuestos.

Para algunos compuestos de la clase de las imidazo-3-il-aminas se conocen interesantes propiedades farmacológicas. Se han descrito así determinadas imidazo[1,2-a]piridinas como fármacos que disminuyen la presión sanguínea (GB-B-1,135,893), en calidad de antihelmínticos y antimicóticos (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) y como fármacos antisecretorios para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (EP-A-0 068 378). Un efecto de algunas imidazopiridinas contra enfermedades inflamatorias, particularmente gástricas, también está descrito en EP-A-0 266 890 y J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Otros efectos farmacológicos descritos para algunos representantes de la clase de las imidazo-3-il-aminas son propiedades antibacteriales (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), propiedades antivirales (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) así como el efecto como antagonistas de receptores de benzodiacepina (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

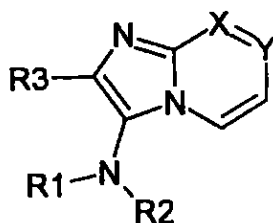
En vista de estos interesantes efectos se han sintetizado anteriormente diversos representantes de la clase de las imidazo-3-il-aminas sustituidas. En particular se ha tratado de aumentar la cantidad de imidazo-3-il-aminas disponibles por procedimientos combinatorios de síntesis. C. Blackburn y colaboradores describen en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 una síntesis en fase sólida de tres componentes para la preparación de imidazo-3-il-aminas y en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 una condensación de tres componentes para la síntesis en paralelo de imidazo-3-il-aminas. Similar a la reacción citada en último término es la síntesis publicada por K. Groebke y colaboradores en

Synlett 1998, 661-663. Una reacción de múltiples componentes para la síntesis combinatoria de imidazo-3-il-aminas mediante la cual también se han preparado algunas imidazo-5-aminas individuales está descripta en H. Bienayme y K. Bouzid en Angw. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.

Sin embargo, la amplitud de variación de los sustituyentes en el nitrógeno amínico y en la posición 2 del ciclo imidazólico posibilitada por el estado de la técnica era limitada.

En consecuencia la presente invención tiene la finalidad de proponer otras imidazo-3-il-aminas bicíclicas y medicamentos que los contienen.

En consecuencia el objeto de la invención son imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I



I

en la cual

X e Y representan CH o N siempre que X e Y no representen simultáneamente N,

R<sup>1</sup> representa butilo terciario, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN con n = 4, 5 ó 6, fenilo eventualmente sustituido, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R (R = 4-morfolino), 1, 1, 3, 3-tetrametilbutil o CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> hidrógeno, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido, CO(OR') (con R' = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo no ramificado o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo ramificado), PO(OR')<sub>2</sub> (R' = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo no ramificado o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo ramificado) o Si (R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>R<sup>z</sup>) (en donde R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, y R<sup>z</sup> representan independientemente entre sí C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (ramificado o no

ramificado), C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo o fenilo,

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, COR<sup>b</sup>, en donde R<sup>b</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (ramificado o no ramificado) o C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO (OR<sup>c</sup>), en donde R<sup>c</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo o 2-naftilo eventualmente sustituido o 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo respectivamente eventualmente sustituidos, CH<sub>2</sub>fenilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup> en donde R<sup>d</sup> representa fenilo eventualmente sustituido, o CONHR<sup>e</sup> en donde R<sup>e</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo (ramificado o no ramificado), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo o fenilo eventualmente sustituido,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, butilo terciario, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo, fenilo, eventualmente monosustituido en posición 3, 5 ó 6 o eventualmente polisustituido en posición 4 y adicionalmente en posición 2 y/o 3 y/o 5 y/o 6, fenoxi, naftilo eventualmente sustituido, pirrol eventualmente sustituido, piridil eventualmente sustituido, furano eventualmente sustituido, tiofeno eventualmente sustituido, antraceno eventualmente sustituido, fenantreno eventualmente sustituido o quinolina eventualmente sustituida,

con la condición que R<sup>3</sup> sea distinto de n-propilo, ciclohexilo, fenilo no sustituido o fenilo monosustituido en posición 3 con un radical carboxiamida, cuando R<sub>1</sub> representa t-butilo, n-propilo, n-butilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, ciclohexilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R (R = 4-morfolino), fenilo monosustituido, 2,6,-dimetilfenilo o bencilo y simultáneamente R<sup>2</sup> representa hidrógeno o CO(metilo), y que R<sup>2</sup> sea distinto de hidrógeno cuando simultáneamente R<sup>1</sup> representa bencilo y R<sup>3</sup> representa metilo o simultáneamente R<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>C(O)butilo terciario y R<sup>3</sup> representa fenilo no sustituido, en forma de sus bases o

sales farmacéuticamente tolerables.

Se prefieren conforme a la presente invención los compuestos en donde  $R^2$  representa hidrógeno,  $R^1$  está elegido del grupo que comprende  $(CH_2)_nCN$  con  $n = 4, 5$  ó  $6$ , ciclohexilo,  $CH_2CO(O\text{-metilo})$ , 2,6-dimetilfenilo, 1,1,3,3,-tetrametilbutilo, butilo terciario o n-butilo y  $R^3$  está elegido del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furanilo, 2-pirroilo, metilo, butilo terciario, 3-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofeniol, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo o 2-(trifluorometil)-fenilo.

Se prefieren particularmente las imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la invención elegidas del grupo que comprende:

(6-isociano-hexil) - (2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - (6-isociano-hexil) - amina,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il) - (6-isociano-hexil) - amina,

(2,6-dimetil-fenil) - (2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino) - acetato de metilo,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilamino) - acetato de metilo,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino) - acetato de metilo,

(2-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il) - (1,1,3,3-tetrametil-butil) - amina,  
(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il) - (1,1,3,3-tetrametil-butil) - amina,  
3 - (3-ter-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il) - fenol,  
butil - [2 - (2,3-dicloro-fenil) - imidazo[1,2-a]pirazin-3-il] - amina,  
2 (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino) - metil] - fosfonato dietílico,  
ter-butil - (2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
butil - (2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) - amina,  
(2,6-dimetil-fenil) - [2 - (2-metoxi-fenil) - imidazo[1,2-a]pirazin-3-il] amina,  
butil - (2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) - amina,  
ter-butil - (2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) - amina,  
ter-butil - (2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
[2 - (1H-pirrol-2-il) - imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] - (1,1,3,3-tetrametil-butil) - amina,  
ciclohexil - (2-furano-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
ter-butil - (2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
ter-butil - (2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
ter-butil - (2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
ciclohexil - (2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,  
N-ciclohexil-N- [2 - (5-metil-furan-2-il) - imidazo[1,2-a]piridin-3-il] - acetamida,  
ter-butil - [2 - (5-metilsulfanil-tiofen-2-il) - imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] amina,  
[2 - (3-bromo-tiofen-2-il) - imidazo[1,2-a]piridin-3-il] - ciclohexil-amina,  
2-metoxi-4 - [3 - (1,1,3,3-tetrametil-butilamino) - imidazo[1,2-

alpirimidin-2-il]-acetato de fenilo,  
[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] (1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,  
(2-antracen-9-il-imidazo[1,2-a]pirazin,3-il)-ter-butyl-amina,  
ter-butyl-(2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
N-ciclohexil-N-[2-(4,5-dimetil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-acetamida,  
(1,1,3,3-tetrametilbutil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina.

Cuando las imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la invención contienen átomos de carbono ópticamente activos los enantiómeros de estos compuestos y sus mezclas también son objeto de la presente invención.

También constituyen un objeto de la invención medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I en que  $R^1$  a  $R^3$ , X e Y tienen los significados arriba indicados, en forma de sus bases o sales farmacéuticamente tolerables, particularmente con ácido bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico o particularmente ácido clorhídrico.

Se ha verificado imprevisiblemente que los compuestos de la presente invención no solamente son sustancias activas potenciales para las indicaciones mencionadas en el estado de la técnica sino que también tienen efecto analgésico.

Con particular preferencia, los medicamentos de la presente invención contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica elegida del grupo que

comprende

(6-isociano-hexil) - (2-piridin-2-il-imidazo[1,3-a]piridin-3-il) - amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - (6-isociano-hexil) - amina,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il) - (6-isociano-hexil) - amina,

(2,6-dimetil-fenil) - (2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino) - acetato de metilo,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilamino) - acetato de metilo,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino) - acetato de metilo,

(2-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il) - (1,1,3,3-tetrametil-butil) - amina,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il) - (1,1,3,3-tetrametil-butil) - amina,

3 - (3-ter-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il) - fenol,

butil - [2 - (2,3-dicloro-fenil) - imidazo[1,2-a]pirazin-3-il] - amina,

[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino) - metil] - fosfonato dietílico,

ter-butil - (2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,

butil - (2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) - amina,

(2,6-dimetil-fenil) - [2 - (2-metoxi-fenil) - imidazo[1,2-a]pirazin-3-il] amina,

butil - (2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) - amina,

ter-butil - (2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) - amina,

ter-butil - (2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) - amina,

[2-(1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-amina,  
 ciclohexil-(2-furano-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
 ter-butyl-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
 ter-butyl-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
 ter-butyl-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
 ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
 N-ciclohexil-N-[2-(5-metil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acetamida,  
 ter-butyl-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]amina,  
 [2-(3-bromo-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-ciclohexil-amina,  
 2-metoxi-4-[3-(1,1,3,3-tetrametil-butylamino)-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-acetato de fenilo,  
 [2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-imidiza[1,2-a]pirimidin-3-il](1,1,3,3-tetrametilbutyl)-amina,  
 (2-antracen-9-il-imidazo[1,2-a]pirazin,3-il)-ter-butyl-amina,  
 ter-butyl-(2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
 N-ciclohexil-N-[2-(4,5-dimetil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-acetamida,  
 (1,1,3,3-tetrametilbutyl)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina, o las sales farmacéuticamente tolerables de estos compuestos.

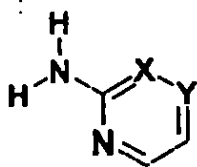
Se prefiere particularmente el uso de las imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la invención conjuntamente con uno o varios excipientes, para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.

Para la preparación de los medicamentos correspondientes se usan una o varias sustancias activas de la presente invención conjuntamente con uno o varios excipientes,

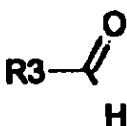
preferiblemente vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes o aglutinantes. La elección de los excipientes así como la cantidad de los mismos a usar depende de la aplicación del medicamento por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, así como sprays. Las sustancias activas de la presente invención en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración en la piel, son preparados adecuados para la aplicación percutánea. Las formas de aplicación oral o percutánea pueden liberar la sustancia activa de la invención en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad.

La síntesis de los compuestos de la presente invención se efectúa de manera que amidinas de la fórmula general II, particularmente derivados de 2-aminopiridina, 2-aminopirazina 2-aminopirimidina, que son suministrados comercialmente por empresas como, por ejemplo, Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma o TCI-JP, se hacen reaccionar con las más diversas cetonas o preferiblemente aldehídos de la fórmula III e isonitrilos de la fórmula IV en presencia de ácido perclórico al 20% en una reacción de tres componentes.  $R^1$  hasta  $R^3$ , X e Y tienen los significados indicados más arriba para compuestos de la fórmula general I.



II



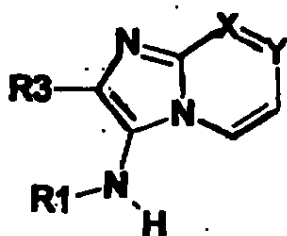
III



IV

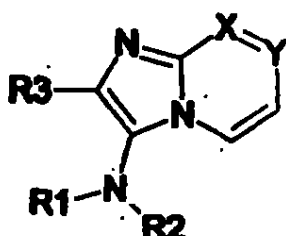
Para un transcurso no problemático de las reacciones es esencial que los reactivos sean agregados sucesivamente en el orden amidina II, aldehído III e isonitrilo IV. Preferiblemente las reacciones se llevan a cabo en diclorometano a una temperatura de preferiblemente 0°C a 40°C, particularmente a una temperatura de 10°C a 20°C.

Para la preparación de compuestos de la invención en donde R<sup>2</sup> es distinto de hidrógeno, los compuestos Ia resultantes de la reacción arriba descripta, que preferiblemente se disuelven primeramente en THF, se hacen reaccionar de acuerdo con el producto final deseado con un compuesto R<sup>2</sup>Hal en donde Hal representa bromo, yodo o particularmente cloro, por ejemplo un cloruro de alquilo, de arilo o de ácido eventualmente sustituido, o un isocianato R<sup>e</sup>NCO eventualmente sustituido, en presencia de una resina de morfolina (por ejemplo morfolina poliestireno, de la empresa Argonaut) en diclorometano en el término de 2 a 24 horas a temperaturas entre 10°C y 40°C conforme al siguiente esquema de reacciones:



Ia

- 1)  $R^2\text{Hal}$  o  $R^2\text{NCO}$   
Morfolina ligada a polímero;  
DCM,  $T = 10-40^\circ\text{C}$ , 2-24 h
- 2) Tris(2-aminoetil)amina



I

El exceso de reactivo se elimina luego, de la mezcla de reacción, por filtración por una capa de tris(2-aminoetil)amina ligada con polímero (fabricante: Novabiochem) o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno y el filtrado se concentra preferiblemente en una centrífuga al vacío. Todo el procedimiento puede llevarse a cabo también en una instalación de síntesis automatizada.

Los compuestos de la fórmula I pueden salificarse con ácidos fisiológicamente tolerables, preferiblemente ácido bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico y particularmente clorhídrico, en forma convencional. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, preferiblemente éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo,

acetona o 2-butanona o una mezcla de esos solventes. Para la preparación de los clorhidratos también es adecuado como alternativa trimetilsilano en solución acuosa.

#### Ejemplos:

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos de realización no limitativos.

#### Especificación general 1 (síntesis automática)

La síntesis se llevó a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark según la siguiente especificación general de síntesis:

Un tubo de vidrio de fondo redondo (diámetro 16 mm, longitud 125 mm) con rosca fue equipado manualmente con un agitador y obturado en la estación taponadora con tapa de rosca con diafragma. El tubo fue colocado por el robot 1 en el bloque de reactor a una temperatura de 15°C. El robot 2 agregó sucesivamente mediante pipeta los siguientes reactivos:

- 1.) 1 ml de una solución 0,1 M de amidina + 20% HClO<sub>4</sub> en diclorometano
- 2.) 0,5 ml de una solución 0,3 M de aldehído en diclorometano
- 3.) 0,575 ml de una solución 0,2 M de isonitrilo en diclorometano

La mezcla de reacción se agitó durante 660 minutos a 15°C en uno de los bloques de agitación. Luego la solución de reacción fue filtrada en la estación de filtración. El tubo fue lavado dos veces con sendas porciones de 1 ml de diclorometano y 200 :l de agua.

La gradilla con los tubos fue luego colocada manualmente en la instalación de procesamiento. Allí la mezcla de reacción fue adicionada en un agitador "Vortexer" con 3 ml de

una solución de NaCl al 10% y 1,5 ml de diclorometano. En el reactor rotativo se mezcló intensamente durante 10 minutos y por lenta disminución del movimiento rotatorio se generó una delimitación de fase bien diferenciada. Esta delimitación de fase fue detectada ópticamente y la fase orgánica fue separada por pipeteado. En la siguiente etapa se agregó nuevamente 1,5 ml de diclorometano a la mezcla de reacción. Se agitó la solución, se centrifugó y se separó la fase orgánica por pipeteado. Las fases orgánicas reunidas fueron secados sobre 2,4 g de  $\text{MgSO}_4$  granulado. El solvente fue eliminado en centrífuga al vacío.

Especificación general 2 (síntesis manual)

(equivalente significa molequivalentes con relación al isonitrilo utilizado):

En un recipiente de reacción adecuado se suspendieron o disolvieron primeramente 1,15 equivalentes de la amina heterocíclica en diclorometano (2 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado). Luego se agregaron sucesivamente 1,5 equivalente de aldehído, un equivalente de isonitrilo y finalmente solución acuosa de ácido perclórico (20 m%; 0,098 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado) y la preparación se agitó durante veinte horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregó solución saturada de cloruro de sodio (aproximadamente 5 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado) y diclorometano (aproximadamente 4 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado), se separaron las fases y la fase orgánica fue extraída otras dos veces con diclorometano (cada vez con aproximadamente 2 ml por mmol de isonitrilo utilizado). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con solución tampón (pH 10; aproximadamente 2 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado) y solución saturada de

cloruro de sodio (aproximadamente 2 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado), secados sobre sulfato de sodio, filtrados, concentrados en evaporador rotatorio al vacío eliminándose los restos de solvente bajo vacío de bomba de aceite.

Los productos químicos y solventes utilizados fueron adquiridos comercialmente. Cada sustancia fue analizada con ESI-MS y/o NMR.

#### Especificación general 3 (reacción con cloruro de acetilo)

El producto obtenido según la especificación general 1 fue disuelto en diclorometano, adicionado con 4 molequivalente de cloruro de acetilo y agitado durante cuatro horas a 18°C. El exceso de cloruro de acetilo y el solvente fueron eliminados a 40-60°C bajo vacío. Cada sustancia fue analizada con ESI-MS.

#### Ejemplo 1

(6-isociano-hexil)-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (1)

El compuesto 1 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de piridin-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :l de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 321,43; masa hallada M-H = 320,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 2

(2-furano-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina (2)

El compuesto 2 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano

(0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 310,40; masa hallada M-H = 309,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 3

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina (3)

El compuesto 3 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexanocarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 327,48; masa hallada M-H = 326,5 (ESI-MS).

#### Ejemplo 4

(2,6-dimetil-fenil)-(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (4)

El compuesto 4 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 2,6-dimetilfenilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 303,37; masa hallada = 304,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 5

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-acetato de metilo (5)

El compuesto 5 fue preparado por la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isociano acetato de metilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 272,27; masa hallada = 273,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 6

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilamino)-acetato de metilo (6)

El compuesto 6 fue preparado por la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isociano-acetato de metilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 288,35; masa hallada = 289,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 7

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-acetato de metilo

El compuesto 7 fue preparado según la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de isociano acetato de metilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 220,23; masa hallada = 221,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 8

(2-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina (8)

El compuesto 8 fue preparado por la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de piridina-4-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 323,44; masa hallada = 324,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 9

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina

El compuesto 9 fue preparado conforme a la especificación

general 1 a partir de 1,0 ml de solución de aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 260,39; masa hallada = 261,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 10

3-(3-ter-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol (10)

El compuesto 10 fue preparado por la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de ter-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3-hidroxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 281,36; masa hallada = 282,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 11

Butil-[2-(2,3-dicloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amina (11)

El compuesto 11 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de n-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2,3-diclorobenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 335,24; masa hallada = 335,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 12

[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-metil]-fosfonato de dietilo (12)

El compuesto 12 fue preparado por la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, isocianometilfosfato de dietilo, benzaldehído y ácido perclórico (w = 20%). La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

#### Ejemplo 13

ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (13)

El compuesto 13 fue preparado por la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, ter-butilisonitrilo, pivaldehído y ácido perclórico.

La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

#### Ejemplo 14

Butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina (14)

El compuesto 14 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de n-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2-metilbenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 280,38; masa hallada = 281,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 15

(2,6-dimetil-fenil)-[2-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-amina (15)

El compuesto 15 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 2,6-dimetilfenilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2-metoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 344,42; masa hallada = 345,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 16

Butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina (16)

El compuesto 16 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de n-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2-metilbenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 280,38; masa hallada = 281,3 (ESI-MS).

## Ejemplo 17

ter-butil-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina  
(17)

El compuesto 17 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de ter-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de piridin-3-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 267,34; masa hallada = 268,3 (ESI-MS).

## Ejemplo 18

ter-butil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (18)

El compuesto 18 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de ter-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 203,29; masa hallada = 204,3 (ESI-MS).

## Ejemplo 19

[2-(1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina (19)

El compuesto 19 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de pirrol-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 311,43; masa hallada = 312,4 (ESI-MS).

## Ejemplo 20

Ciclohexil-(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina  
(20)

El compuesto 20 fue preparado conforme a la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, ciclohexilisonitrilo, furfural y ácido perclórico.

La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

#### Ejemplo 21

Ter-butil-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina  
(21)

El compuesto 21 fue preparado conforme a la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, ter-butilisonitrilo, nicotinaldehído y ácido perclórico.

La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

#### Ejemplo 22

Ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina  
(22)

El compuesto 22 fue preparado conforme a la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, ter-butilisonitrilo, 2-piridilcarbaldehído y ácido perclórico.

La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

#### Ejemplo 23

Ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina  
(23)

El compuesto 23 fue preparado conforme a la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, ter-butilisonitrilo, tiofen-2-carbaldehído y ácido perclórico.

La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

#### Ejemplo 24

Ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (24)

El compuesto 24 fue preparado conforme a la especificación general 2 a partir de 2-aminopiridina, ciclohexilisonitrilo, acetaldehído y ácido perclórico.

La estructura fue confirmada por espectroscopia NMR.

## Ejemplo 25

N-ciclohexil-N-[2-(5-metil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acetamida (25)

El compuesto 25 fue preparado por reacción del producto obtenido conforme a la especificación general 1, a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 5-metilfurfural (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (W= 20%), con cloruro de acetilo conforme a la especificación general 3.

Masa calculada 337,4; masa hallada 338,5; M-acetilo 296,5 (ESI-MS).

## Ejemplo 26

Ter-butil-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-amina (26)

El compuesto 26 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ter-butilisonitrilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 5-metilsulfanil-tiofen-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%). Masa calculada 318,5; masa hallada 319,2 (ESI-MS).

## Ejemplo 27

[2-(3-bromo-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-ciclohexil-amina (27)

El compuesto 27 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3-bromotiofen-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%). Masa calculada 376,3; masa hallada

376,4/378,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 28

2-metoxi-4-[3-(1,1,3,3-tetrametil-butilamino)-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-acetato de fenilo (28)

El compuesto 28 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 4-formil-2-metoxi-acetato de fenilo (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%). Masa calculada 410,5; masa hallada 411,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 29

[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina (29)

El compuesto 29 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%). Masa calculada 374,9; masa hallada 375,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 30

(2-antracen-9-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-ter-butil-amina (30)

El compuesto 30 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirazina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de butilo terciario (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de antracen-9-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%). Masa calculada 366,5; masa hallada 367,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 31

Ter-butil-(2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina  
(31)

El compuesto 31 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de butilo terciario (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de naftalen-1-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%). Masa calculada 315,4; masa hallada 316,3 (ESI-MS).

#### Ejemplo 32

N-ciclohexil-N-[2-(4,5-dimetil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-acetamida (32)

El compuesto 32 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 4,5-dimetilfurfural (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%) y el producto de esta reacción se hizo reaccionar con cloruro de acetilo conforme a la especificación general 3.

Masa calculada 352,4; masa hallada 353,4 (ESI-MS).

#### Ejemplo 33

(1,1,3,3-tetrametilbutil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina (33)

El compuesto 33 fue preparado conforme a la especificación general 1 a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 :1 de ácido perclórico (w= 20%).

Masa calculada 411,5; masa hallada 412,3 (ESI-MS).

## Investigación de analgesia por el ensayo de Writhing en el ratón

La investigación del efecto analgésico se llevó a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón (modificada por I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Experimental Ther. 125, 237-240 (1959)). A tal efecto se utilizaron ratones NMRI macho de 25 a 30 g de peso. Grupos de 10 animales por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa o subcutánea de la sustancia de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y conservación en baño maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a pulsador se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (las así denominadas reacciones de Writhing = aplastamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales que recibieron solamente solución fisiológica de cloruro de sodio. Todas las sustancias fueron ensayadas en la dosificación normalizada de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de la reacción de Writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{\text{Reacciones de Writhing de animales tratados}}{\text{Reacciones de Writhing}} \times 100$$

de animales de control

Los compuestos de la presente invención investigados demostraron efecto analgésico. Los resultados están resumidos en la siguiente Tabla.

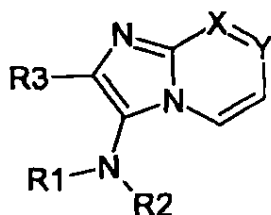
Tabla: Investigación de analgesia en el ensayo de Writhing en el ratón

| Ejemplo | % inhibición de la Reacción de Writhing con 21,5 mg/kg subcutáneo | % inhibición de la Reacción de Writhing con 10 mg/kg intravenoso |
|---------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 12      |                                                                   | 90                                                               |
| 13      |                                                                   | 86 con 2,15 mg/kg                                                |
| 20      |                                                                   | 43                                                               |
| 21      | 80                                                                |                                                                  |
| 22      |                                                                   | 53                                                               |
| 23      |                                                                   | 62                                                               |
| 24      |                                                                   | 56                                                               |

REIVINDICACIONES

1.- Imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general

I



I

en la cual

X e Y representan CH o N siempre que X e Y no representen simultáneamente N,

$R^1$  representa butilo terciario,  $(CH_2)_nCN$  con  $n = 4, 5$  ó  $6$ , fenilo eventualmente sustituido,  $C_4-C_8$ -cicloalquilo,  $CH_2CH_2R$  ( $R = 4$ -morfolino), 1, 1, 3, 3-tetrametilbutilo o  $CH_2R^a$ , representando  $R^a$  hidrógeno, OH,  $C_1-C_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido,  $CO(OR')$  (con  $R' = C_1-C_4$ -alquilo no ramificado o  $C_1-C_5$ -alquilo ramificado),  $PO(OR')_2$  ( $R' = C_1-C_4$ -alquilo no ramificado o  $C_1-C_5$ -alquilo ramificado) o Si ( $R^xR^yR^z$ ) (en donde  $R^x$ ,  $R^y$ , y  $R^z$  representan independientemente entre sí  $C_1-C_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado),  $C_4-C_8$ -cicloalquilo o fenilo.  $R_2$  representa hidrógeno,  $COR^b$ , en donde  $R^b$  representa  $C_1-C_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o  $C_3-C_8$ -cicloalquilo,  $CH_2CH_2CO(OR^c)$ , en donde  $R^c$  representa  $C_1-C_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo o 2-naftilo eventualmente sustituido o 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo respectivamente eventualmente sustituidos,  $CH_2$ fenilo,  $CH_2CH_2R^d$  en donde  $R^d$

representa fenilo eventualmente sustituido, o CONHR<sup>e</sup> en donde R<sup>e</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo (ramificado o no ramificado), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo o fenilo eventualmente sustituido,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, butilo terciario, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo, fenilo, eventualmente monosustituido en posición 3, 5 ó 6 o eventualmente polisustituido en posición 4 y adicionalmente en posición 2 y/o 3 y/o 5 y/o 6, fenoxi, naftilo eventualmente sustituido, pirrol eventualmente sustituido, piridil eventualmente sustituido, furano eventualmente sustituido, tiofeno eventualmente sustituido, antraceno eventualmente sustituido, fenantreno eventualmente sustituido y quinolina eventualmente sustituida,

con la condición que R<sup>3</sup> sea distinto de n-propilo, ciclohexilo, fenilo no sustituido o fenilo monosustituido en posición 3 con un radical carboxiamida, cuando R<sup>1</sup> representa t-butilo, n-propilo, n-butilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, ciclohexilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R (R = 4-morfolino), fenilo monosustituido, 2,6,-dimetilfenilo o bencilo y simultáneamente R<sup>2</sup> representa hidrógeno o CO(metilo), y que R<sup>2</sup> sea distinto de hidrógeno cuando simultáneamente R<sup>1</sup> representa bencilo y R<sup>3</sup> representa metilo o simultáneamente R<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>C(O)butilo terciario y R<sup>3</sup> representa fenilo no sustituido, en forma de sus bases o sales farmacéuticamente tolerables.

2.- Imidazo-3-il-aminas bicíclicas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>1</sup> está elegido del grupo que comprende (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN con n = 4, 5 ó 6, ciclohexilo, CH<sub>2</sub>CO(O-metilo), 2,6-dimetilfenilo, 1,1,3,3,-tetrametilbutilo, butilo terciario o n-butilo y

R<sup>3</sup> está seleccionado del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furanilo, 2-pirroilo, metilo, butilo terciario, 3-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo.

3.- Imidazo-3-il-aminas bicíclicas según la reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADAS porque comprenden compuestos elegidos del grupo que comprende

(6-isociano-hexil)-(2-piridin-2-il-imidazo[1,3-a]piridin-3-il)-amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

(2,6-dimetil-fenil)-(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-amino)-acetato de metilo,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il-amino)-acetato de metilo,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-amino)-acetato de metilo,

(2-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

3-(3-ter-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

butil-[2-(2,3-dicloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-amina,  
[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-metil]-fosfonato dietílico,  
ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina,  
(2,6-dimetil-fenil)-[2-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amina,  
butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
[2-(1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,  
ciclohexil-(2-furano-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
N-ciclohexil-N-[2-(5-metil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acetamida,  
ter-butil-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]amina,  
[2-(3-bromo-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-ciclohexil-amina,  
2-metoxi-4-[3-(1,1,3,3-tetrametil-butilamino)-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-acetato de fenilo,  
[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,  
(2-antracen-9-il-imidazo[1,2-a]pirazin,3-il)-ter-butil-amina,  
ter-butil-(2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

N-ciclohexil-N-[2-(4,5-dimetil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-acetamida,  
 (1,1,3,3-tetrametilbutil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina.

4.- Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1 en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

5.- Medicamento según la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque contiene como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica elegida del grupo que comprende

(6-isociano-hexil)-(2-piridin-2-il-imidazo[1,3-a]piridin-3-il)-amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

(2,6-dimetil-fenil)-(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

(2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-acetato de metilo,

(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilamino)-acetato de metilo,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-acetato de metilo,

(2-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

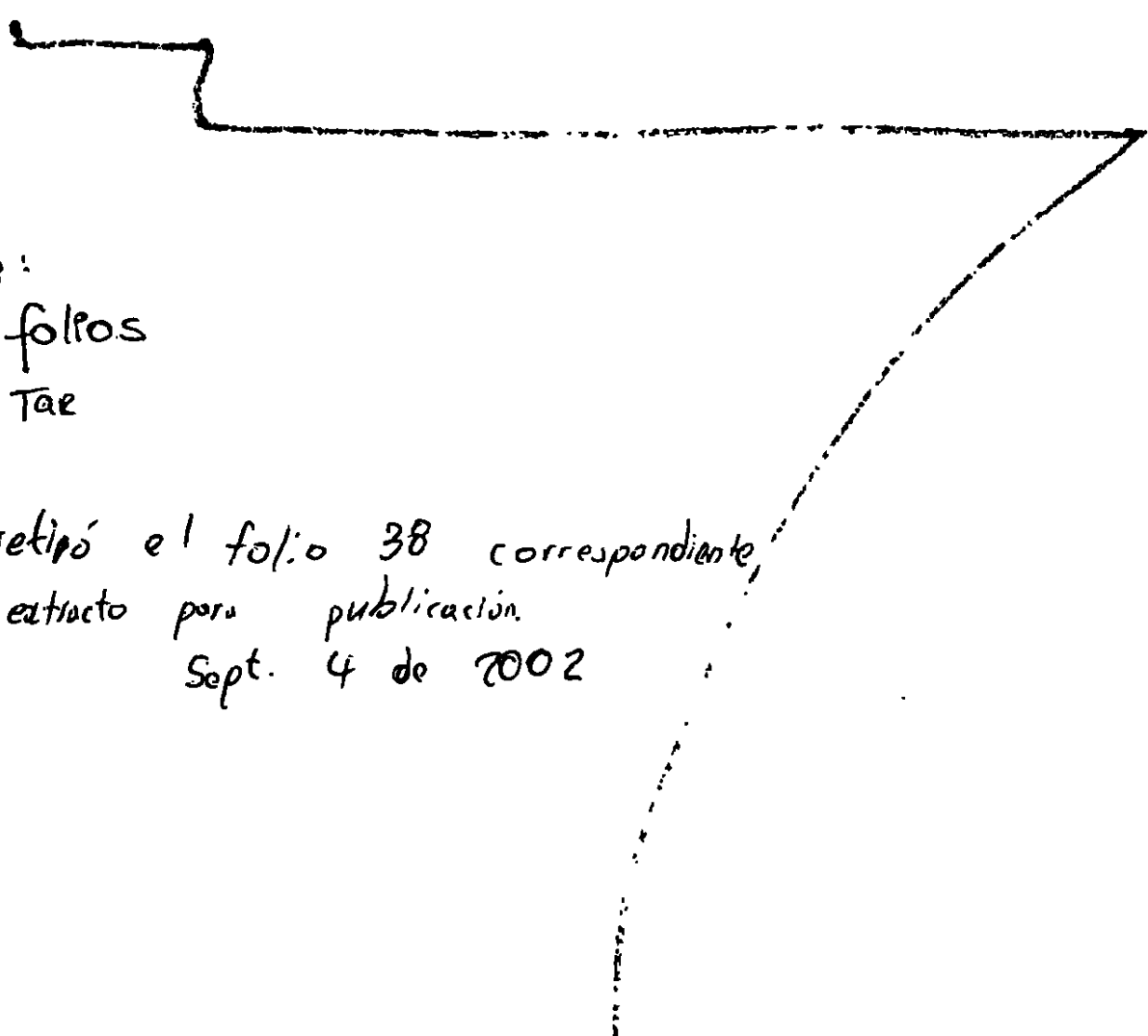
3-(3-ter-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

butil-[2-(2,3-dicloro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-  
amina,  
[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-metil]-fosfonato  
dietílico,  
ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina,  
(2,6-dimetil-fenil)-[2-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-  
a]pirazin-3-il]amina,  
butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-  
amina,  
ter-butil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
[2-(1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-(1,1,3,3-  
tetrametil-butil)-amina,  
ciclohexil-(2-furano-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,  
N-ciclohexil-N-[2-(5-metil-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-  
3-il]-acetamida,  
ter-butil-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-  
a]pirimidin-3-il]amina,  
[2-(3-bromo-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-  
ciclohexil-amina,  
2-metoxi-4-[3-(1,1,3,3-tetrametil-butilamino)-imidazo[1,2-  
a]pirimidin-2-il]-acetato de fenilo,  
[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-  
il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,  
(2-antracen-9-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-ter-butil-amina,  
ter-butil-(2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

N-ciclohexil-N- [2- (4,5-dimetil-furan-2-il) -imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-acetamida,  
(1,1,3,3-tetrametilbutil) - [2- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina o sus sales farmacéuticamente aceptables

6.- Uso de al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica según las reivindicaciones 1, 2 ó 3 conjuntamente con uno o varios excipientes para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.

7.- Procedimiento de preparación de imidazo-3-il-aminas bicíclicas según las reivindicaciones 1, 2 ó 3 por reacción de tres componentes a partir de amidina, aldehído e isonitrilo, CARACTERIZADO porque la síntesis de los compuestos se lleva a cabo en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico, agregándose los reactivos sucesivamente en el orden amidina, aldehído e isonitrilo y eventualmente los productos resultantes se hacen reaccionar luego con un compuesto  $R^2\text{Hal}$  o un isocianato  $R^e\text{NCO}$ .



Nota:  
los folios  
39 Tar  
40

Se retiró el folio 38 correspondiente,  
a extracto para publicación.  
Sept. 4 de 2002

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**

**PATENTE DE INVENCION [✓]**

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (31)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

**MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

**COMPLETA [✓]**

**INCOMPLETA [ ]**

**DISEÑO INDUSTRIAL [ ]**

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

**COMPLETA [ ]**

**INCOMPLETA [ ]**

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO  
Radicación: 03075814  
Fecha (AÑO): 2003-10-05 16:18:58  
Trámite: 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2602 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 10

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21-2-3-4  
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

12  
42  
39

## INFORME DE PROTOCOLO

**Expediente** 00-74927

**Fecha:** 6 de Octubre del 2000.

**Se certifica que:**

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,  
del folio 100.238 al folio 100.245 del  
libro de Protocolo No 348, obra el poder  
No 18.684 conferido por GRUNENTHAL  
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE  
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o  
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los  
mismos

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

### PRIMER EXAMEN DE FORMA

**EXPEDIENTE 00-75814**

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

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

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.

Bogotá, D.C., 6 de Octubre del 2000

**EXAMINADOR JURIDICO.**  
202022

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

## DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO  
EXPEDIENTE  
IPC

1922

00 075.814

A61K 31/135 // 31/4985

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.  
  
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.,  
Noviembre 22, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES  
202007

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

42

**EXPEDIENTE 00-75814**

**AUTO 3603**

**LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**DISPONE:**

**ARTICULO PRIMERO:** Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

**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 Bogotá D.C., a los 26 NOV 2009

**LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,**

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

**13 0 NOV 2009**  
Bogotá D.C., notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

**VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**

**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_**

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA**