



DE
E
N

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00097100 00000000
Fecha (UND): 2000-12-21 15:49:
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 30

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRA ZENECA AB 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 Södertälje

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad _____ Teléfono 468 553 260 00

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad Bogotá, D.C. Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Barr, Thomas Michael; Brown Dean Gordon; Murphy, Megan; Urbanek, Rebecca Ann; Xiao, Wenhua.

Identificación el primero tiene domicilio en : 1057 Windy Knoll Road West Chester Pennsy/ vania 19382 Estados Unidos de America.

Dirección El segundo, tercero, cuarto y quinto tienen domicilio en: Astra Zeneca 1800 Concord Pike P.O. Box 15437. Wilmington DE 19850-5437 Estados Unidos de America.

Ciudad _____ Teléfono 468 553 260 00

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " COMPUESTO Y METODO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR "

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒
D.486

UNIONISTA ☐

(33) País US
US

(32) Fecha 23-12-99
29-09-00

(31) No. Solicitud 60/171.906
60/236783

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

23 JUN. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4745

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan un compuesto, 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,10-diona, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad efectiva para mejorar el dolor del compuesto y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, 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 cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00077100 00000000

Folios: 30

Fecha (RAD): 2000-12-21 15:49:46

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 76,576
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	DANCO	GUARSA	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2874492	9,318,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	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, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
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 presentaron las solicitudes cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

TITULO: COMPUESTO Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

Se revelan un compuesto, 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,10-diona, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad efectiva para mejorar el dolor del compuesto y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto.

TITULO: COMPUESTO Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con el tratamiento o prevención del dolor o nocicepción.

Técnica Relacionada

El dolor es una experiencia sensorial distinta a las sensaciones del tacto, presión, calor y frío. Es con frecuencia descrito por quienes lo sufren en términos de una sensación radiante, embotada, doliente, picante, cortante, o ardiente y en general se considera que incluye tanto la sensación original como y la sensación de reacción. Este rango de sensaciones, así como también la variación en la percepción del dolor por parte de individuos distintos, hace que la definición precisa del dolor sea difícil, sin embargo, muchos individuos sufren de dolor severo y continuo.

El dolor que es causado por daño de las estructuras neurales se manifiesta con frecuencia como una supersensibilidad neural o hiperalgesia y se conoce como dolor "neuropático". El dolor puede también ser "causado" por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por rutas neurales intactas, tal dolor es llamado dolor "nociceptivo".

El nivel de estimulación al cual el dolor se hace notorio es referido como el "umbral de dolor." Los analgésicos son agentes farmacéuticos que alivian el dolor al elevar el umbral de dolor sin una pérdida de la conciencia. Después de la administración de un fármaco analgésico se requiere un estímulo de mayor intensidad o se requiere una mayor duración antes de que se experimente dolor. En un individuo que sufre de hiperalgesia un medicamento analgésico puede tener un efecto anti-hiperalgésico. En contraste a los analgésicos, agentes tales como los anestésicos locales bloquean la transmisión en las fibras nerviosas periféricas bloqueando así la conciencia del dolor. Los anestésicos generales, por otro lado, reducen la conciencia del dolor al producir una pérdida de la conciencia.

Se ha reportado que los antagonistas Tachykinin inducen antinocicepción en animales, lo que se cree que es análogo a la analgesia en el hombre (Maggi et al, J. Auton. Pharmacol. (1993) 13, 23-93). En particular, los antagonistas no-péptidos del receptor NK-1 se ha demostrado que producen tal analgesia. Por ejemplo, el antagonista de receptor NK-1 RP 67,580 produjo analgesia con potencia comparable a la de la morfina (Garret et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 88, 10208-10212).

Los analgésicos opioides son una clase bien establecida de agentes analgésico con acción similar a la morfina. Los analgésicos opioides sintéticos y semi-sintéticos son derivados de cinco clases de compuestos químicos: fenantrenos; fenilheptilaminas; fenilpiperidinas; morfinanos; y benzomorfanos. Farmacológicamente estos compuestos tienen diversas actividades, de modo que algunos son agonistas fuertes de los receptores opioides (p.e. -morfina); otros son agonistas moderados o suaves (p.e. codeína); otros exhiben además actividad mezclada agonista-antagonista (p.e. nalbufina); y aún otros son agonistas parciales (p.e. nalorfina). Aunque un agonista opioide parcial tal como la nalorfina, (el análogo N-alquil de la morfina) antagonizará

los efectos analgésicos de la morfina, si se da solo puede ser un potente analgésico en sí mismo.

De todos los analgésicos opioides, la morfina se mantiene como el más ampliamente usado, pero, además de sus propiedades terapéuticas, tiene ciertas fallas que incluyen depresión respiratoria, disminución de la movilidad gastrointestinal (resultando en constipación), náusea y vómito. La tolerancia y la dependencia física también limitan los usos clínicos de los compuestos opioides.

La aspirina y otros compuestos salicilatos son frecuentemente usados en el tratamiento para interrumpir la amplificación del proceso inflamatorio en las enfermedades reumatóideas y la artritis y alivian temporalmente el dolor. Otros compuestos fármacos usados para estos propósitos incluyen derivados de ácido fenilpropiónico tales como Ibuprofen y Naproxen, Sulindac, fenil butazona, corticosteroides, antimalarios tal como cloroquina y sulfato hidróxicloroquina, y fenematos (J. Hosp Pharm., 36:622 (May 1979)). Estos compuestos, sin embargo, no son efectivos para el dolor neuropático.

Las terapias disponibles para el dolor tienen también problemas. Algunos agentes terapéuticos requieren un uso prolongado antes de que se experimente un efecto por parte del paciente. Otros medicamentos existentes tienen serios efectos colaterales en ciertos pacientes, y los sujetos deben ser cuidadosamente monitoreados para asegurar que los efectos colaterales no sean indebidamente amenazadores. La mayoría de los fármacos existentes proporcionan solamente alivio temporal del dolor y deben tomarse consistentemente diaria o semanalmente. Con el progreso de la enfermedad la cantidad de la medicación necesaria para aliviar el dolor con frecuencia aumenta, creciendo así el potencial para los efectos laterales adversos.

Los receptores NMDA se definen por el enlace de N-metil-D-aspartato (NMDA) que comprende un complejo de receptor/ canal iónico con varios enlaces de dominio diferentes identificados. El NMDA en sí mismo es una molécula estructuralmente similar al glutamato (Glu) que enlaza en la posición de enlace del glutamato y es altamente selectivo y potente para activar el receptor NMDA (Watkins (1987), Olney (1989)).

Se conocen muchos compuestos que enlazan en la posición de enlace NMDA/Glu (por ejemplo CPP, DCPD-eno, CGP 40116, CGP 37849, CGS 19755, NPC 12626, NPC 17742, D-AP5, D-AP7, CGP 39551, CGP-43487, MDL- 100,452, LY-274614, LY-233536, y LY233053). Otros compuestos, referidos como antagonistas no-competitivos NMDA, enlazan en otras posiciones en el complejo receptor NMDA (ejemplos son fenciclidina, dizocilpina, cetamina, tiletamina, SNC 1102, dextrometorfan, memantina, ácido quinurénico, CNQX, DNQX, 6,7-DCQX, 6,7- DCHQC, R(+)-HA-966, ácido 7-cloro-quinurénico, 5,7-DCKA, ácido 5-yodo-7-cloro- quinurénico, MDL- 28,469, MDL- 100,748, MDL-29,951, L-689,560, L-687,414, ACPC, ACPCM, ACPE, arcaina, dietilentriamina, 1,10-diaminodecano, 1,12-diaminododecano, ifenprodil, y SL- 82.0715). Estos compuestos han sido revisados extensamente por Rogawski (1992) y Massieu et. al., (1993), y los artículos están citados aquí.

Además de su función fisiológica, el glutamato (Glu) puede ser neurotóxico. La neurotoxicidad del Glu es referida como "excitotoxicidad" porque la acción neurotóxica del Glu, así como sus acciones benéficas, está mediada por un proceso excitatorio (Olney (1990); Choi (1992)). Normalmente, cuando el Glu es liberado en un receptor sináptico, enlaza solo transientemente y es luego removido rápidamente del receptor por un proceso que lo transporta de regreso en la célula. Bajo ciertas condiciones anormales, incluyendo embolia, epilepsia y trauma del SNC, la ingesta de Glu falla y el Glu se acumula

en el receptor resultando en una excitación persistente de la actividad electroquímica lo que conduce a la muerte de las neuronas que tienen los receptores Glu. Muchas neuronas en el SNC tienen receptores Glu, de modo que la excitotoxicidad puede causar enorme cantidad de daño del SNC.

Pueden ocurrir lesiones agudas por excitotoxicidad como resultado de eventos isquémicos, eventos hipóxicos, trauma cerebral o de la médula espinal, ciertos tipos de envenenamiento por alimentos que involucren un veneno excitotóxico tal como ácido domóico, y degeneración neuronal generada por ataques, lo que puede resultar de la actividad epiléptica convulsional persistente (estado epiléptico). Una gran cantidad de evidencia ha implicado el receptor NMDA como un subtipo de receptor a través del cual el Glu genera una cantidad substancial de lesiones del SNC, y está bien establecido que los antagonistas NMDA son efectivos para proteger las neuronas del SNC contra la degeneración excitotóxica en estos síndromes agudos lesiones en el SNC (Choi (1988); Olney (1990)).

Además del daño neuronal causado por ataques agudos, la activación excesiva de los receptores Glu pueden también contribuir a procesos neurodegenerativos más graduales conduciendo a la muerte celular en varias enfermedades crónicas neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, demencia por SIDA, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington (Olney (1990)). Generalmente se considera que los antagonistas NMDA pueden ser útiles en el manejo terapéutico de tales enfermedades crónicas.

En los 80s se descubrió que el PCP (también conocido como "polvo angel") actuaba como un "punto de reconocimiento de PCP" dentro del canal iónico del receptor NMDA Glu. El PCP actúa como un antagonista no-competitivo que bloquea el flujo de iones a través del

canal iónico NMDA. Más recientemente ha sido evidente que los fármacos que actúan en la posición PCP como antagonistas no competitivos NMDA son susceptibles a presentar efectos colaterales psicomiméticos. Además, ahora se reconoce que ciertos antagonistas competitivos y no competitivos NMDA pueden causar efectos patomorfológicos similares en el cerebro de la rata (Olney et. al., (1991); Hargreaves et. al., (1993)). Tales compuestos tienen también efectos psicomiméticos en humanos (Kristensen et. al., (1992); Herrling (1994); Grotta (1994)).

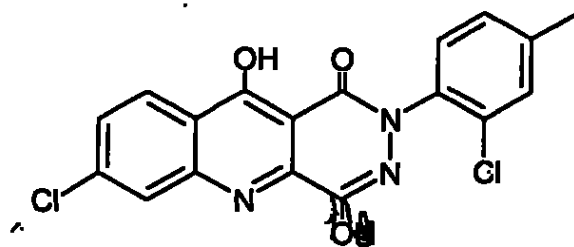
El sitio de enlace de la glicina del complejo del receptor NMDA es distinguible de los sitios de enlace de Glu y PCP. También, recientemente se ha descubierto que los receptores NMDA ocurren como varios subtipos que se caracterizan por tener propiedades diferenciales del sitio de enlace de la glicina del receptor. Muchos compuestos que enlazan en la posición glicina del receptor NMDA, útiles para el tratamiento de la embolia y las condiciones neurodegenerativas, han sido descritas en las Patentes de los Estados Unidos 5,604,227; 5,733,910; 5,599,814; 5,593,133; 5,744,471; 5,837,705 y 6,103,721.

Resumen de la Invención

Ahora se ha descubierto que un cierto compuesto que exhibe la propiedad de enlazar la posición glicina del receptor NMDA tiene utilidad para el mejoramiento de dolor y particularmente para el mejoramiento del dolor neuropático.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto, 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-

tetrahidropiridazino[4,5-*b*]quinolina- 1,10-diona, de acuerdo con el diagrama estructural I;



I.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento del dolor usando un compuesto de acuerdo con el diagrama estructural I, método que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto para aliviar el dolor.

En otra realización, el método comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto para el mejoramiento del dolor de acuerdo con el diagrama estructural 1 en forma de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el diagrama estructural I como ingrediente activo junto con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, el método comprende enlazar el compuesto de la invención a la posición glicina del receptor NMDA de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, de modo que se inhiba benéficamente la actividad del receptor NMDA.

Otro aspecto de la invención es un método para hacer el compuesto de acuerdo con el diagrama estructural I.

Además otros aspectos de la invención son composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de acuerdo con el diagrama estructural I y el uso del compuesto de acuerdo con el diagrama estructural I para la preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas.

Descripción Detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto, 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-*b*]quinolina-1,10-diona, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, métodos para hacer el compuesto y sus sales, composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o sales del mismo y métodos para usar el compuesto, las sales y las composiciones farmacéuticas.

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de adición ácida tales como metanosulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, citrato, tris(hidroximetil) aminometano, malato y sales formadas con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. En otras realizaciones, sales adecuadas son las sales básicas tales como sales alcalino metálicas, por ejemplo de sodio, sales metálicas alcalino térreas, por ejemplo de calcio o magnesio, sales orgánicas amino por ejemplo trietilamina, morfina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, colina, *N,N*-dibenciletilamina o amino ácidos tal como lisina.

Para usar el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico, el cual puede incluir el tratamiento profiláctico del dolor en mamíferos, que pueden ser humanos, el compuesto puede ser

formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas que contienen un compuesto de la invención pueden ser administradas en las formas convencionales, por ejemplo por administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o por inhalación. Para estos propósitos un compuesto de la invención puede ser formulado por medios conocidos en el arte en forma de, por ejemplo, tabletas cápsulas, soluciones acuosas o oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación, y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o emulsiones estériles. Una ruta preferida de administración es oralmente por tableta o cápsula.

Además de un compuesto de la presente invención, una composición farmacéutica de esta invención puede también contener uno o más agentes farmacológicamente activos, o dicha composición farmacéutica puede ser simultánea o secuencialmente co-administrada con uno u otros agentes farmacológicamente activos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención normalmente serán administradas de modo que el sujeto reciba una dosis diaria efectiva para calmar el dolor. La dosis diaria puede darse en dosis divididas según sea necesario, la cantidad precisa del compuesto recibida y la ruta de administración dependen del peso, edad y sexo del paciente a ser tratado y de la condición de enfermedad a ser tratada de acuerdo con los principios conocidos en el arte. Un regimen de dosificación preferido es una vez diaria.

Una realización adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención

como se define aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un aditivo farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente o portador.

Aún otra realización adicional de la invención proporciona el uso del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento útil para enlazar al sitio glicina del receptor NMDA en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Otra realización adicional de la invención proporciona un método de enlazar el compuesto de la invención al sitio glicina del receptor NMDA de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en necesidad de tratamiento del dolor, método que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto del diagrama estructural I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones:

Generalmente en los métodos, procesos y ejemplos descritos aquí:

Las concentraciones se realizaron por evaporación rotaria *in vacuo*;

Las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, que está en el rango 18-26 °C y bajo una atmósfera de nitrógeno;

La cromatografía de columna (por el procedimiento flash) se realizó en sílica Merck Kieselgel (Art. 9385) a menos que se indique otra cosa;

Los productos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente el máximo obtenible; la estructura de los productos finales de la fórmula I fueron generalmente confirmados por RMN y las técnicas de espectros de masa, se determinaron espectros de resonancia magnética de protones en DMSO- d_6 a menos que se indique otra cosa, usando un espectrómetro Varian Gemini 2000 operando en un campo de fuerza de 300 MHz; los desplazamientos químicos son reportan en partes por millón campo bajo de tetrametilsilano como estándar interno (escala δ) y los múltiples máximos son mostrados así: s, singlete; bs, singlete amplio; d, doblete; AB o dd, doblete de dobletes; t, triplete, dt, doble de tripletes, m, multiplete; bm, multiplete amplio; los datos de espectros de masa por bombardeo rápido de átomos (FAB) se obtuvieron usando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) corrido en electroatomización y, donde fuera apropiado, se tomaron datos de iones positivos o datos de iones negativos, en esta solicitud, se citan $(M+H)^+$;

Los intermedios en general no se caracterizaron totalmente y la pureza en general se evaluó por espectros de masa (EM) o por análisis RMN.

Las siguientes abreviaciones y definiciones cuando se usan, tienen los significados, que siguen:

$CDCl_3$	es cloroformo deuterado;
CMC	es 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida meto- <i>p</i> -toluenosulfonato;
DMC	es diclorometano;
DCU	es díciclohexil urea;
DHC	es 1,3-díciclohexilcarbodiimida;
DMAPI	es 4-(dimetilamino)piridina;
DMF	es N,N-dimetilformamida;

DMSO	es dimetilsulfóxido;
m/s	es espectroscopía de masa;
NMP	es N-metilpirrolidinona;
RMN	es resonancia magnética nuclear;
p.o.	es <i>per os</i> ,
THF	es tetrahidrofuran, y
t.i.d.	es tres veces diarias.

Los ejemplos y pruebas descritos aquí se entenderán para ilustrar mas no para limitar la invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

El compuesto de la invención, 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-*b*]quinolina-1,10-diona, puede prepararse por los siguientes procedimientos:

2-Cloro-4-metil fenilhidrazina clorhidrato.

Una suspensión de 2-cloro-4-metil anilina (10.1 mL, 11.63 g, 82.1 mmol) en 64 mL de agua y 60 mL de HCl 12 N se enfrió a -5 °C (temperatura interna) y se agitó con un agitador mecánico. Una solución de nitrito de sodio (8.26 g, 119.7 mmol) en 56 mL de agua se agregó por 30 minutos. La solución se volvió más transparente pero algunos sólidos permanecían aún. La mezcla se agitó a -5 °C por 20 minutos y luego se enfrió a -10 °C. Una solución de tin(II) cloruro dihidrato (53.60 g, 237.6 mmol) en 36 mL de HCl 12 N se agregó por gotas por 30 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de -5 a -10 °C. La mezcla resultante carnalita-rosada se agitó de -5 a -10 °C por 2 horas y luego se filtró frío a través de un embudo de vidrio fragmentado pre-enfriado. Los sólidos colectados se lavaron con etanol

frío al 1% en eter (100 mL) seguido por eter frío (500 mL) y se secaron al aire por 30 minutos. Después del secado *in vacuo*, el producto deseado se obtuvo como un sólido cristalino amarillo muy pálido (7.76 g, 49%).

RMN ^1H δ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (bs, 2 H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (d, 1 H, $J_m=1.2$ Hz), 7.13 (dd, 1 H, $J_o=8.4$ Hz, $J_m=1.2$ Hz), 7.02 (d, 1 H, $J_o=8.4$ Hz), 2.24 (s, 3 H); EM (CI) m/z 157/159.

(*tert*-butoxi)-N-[(2-cloro-4-metil fenil)amino]carboxamida.

Una suspensión de 2-cloro-4-metilfenilhidrazina clorhidrato (7.74 g, 40.09 mmol) en 95 mL de NaHCO_3 saturado acuoso se agitó por 10 minutos y luego se trató con K_2CO_3 sólido (9.45 g, 68.37 mmol). La suspensión fina resultante amarilla clara se agitó por 10 minutos. Una solución de di-*t*-butildicarbonato (12.97 g, 46.12 mmol) en 195 mL de THF se agregó por 5 minutos y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente por 3 horas. La mezcla de reacción se dividió y la capa acuosa se extrajo con eter (5 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua destilada (2 x 75 mL), se secaron por MgSO_4 , y se concentraron bajo presión reducida. El secado *in vacuo* produjo un aceite anaranjado claro (14.07 g). El material se purificó por cromatografía flash en sílica gel usando eter:hexanos 10:90 como eluyente. El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro que se solidificó después de reposar (9.92 g, 96%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H, $J_m=1.2$ Hz), 6.97 (d, 1 H, $J_o=8.1$ Hz), 6.64 (d, 1 H, $J_o=8.1$ Hz), 2.18 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H); EM (CI) m/z 279/281.

Dimetil 7-cloro-4-hidroxiquinolina-2,3-dicarboxilato:

Una mezcla en agitación de metil 2-amino-4-clorobenzoato (2.50 g, 13.5 mmol) y dimetil acetilenodicarboxilato (2.05 g, 14.4 mmol) en *terc*-butanol (22 ml) se sometió a reflujo por 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agregar dimetil acetilenodicarboxilato adicional (1.16 g, 8.13 mmol) y sometiendo a reflujo por otras 2.5 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó *terc*-butóxido de potasio (1.56 g, 13.9 mmol) en una porción. Se formó un precipitado y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para separar los sólidos, que se lavaron con *terc*-butanol y eter. Los sólidos se disolvieron en agua y se acidificaron con ácido sulfúrico 1 N para formar un precipitado. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno y los extractos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron por MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un sólido verde. La recristalización de este material a partir de metanol produjo el compuesto del título (1.15 g, 47%) como un sólido blanquecino.

pf 232-233 °C; EM (CI):296 (M+H). Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_6$:

Calculado: C, 52.81; H, 3.41; N, 4.74; Encontrado: C, 52.75; H, 3.47, N, 4.69.

Acido 3-Carbometoxi-7-cloro-4-hidroxiquinolina-2- carboxílico:

A una suspensión en agitación de dimetil 7-cloro-4-hidroxiquinolina-2,3-dicarboxilato (1.0 g, 3.38 mmol) en agua (20 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.27 g, 6.75 mmol). Después de la adición, la suspensión se disolvió. La mezcla de reacción se calentó 60 °C por 1 hora. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El producto luego se extrajo en dietil eter y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron por MgSO_4 , se

filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido (900 mg). Este material se purificó por recristalización empleando un sistema co-solvente acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título (571 mg, 60%) como un sólido blanco.

pf 296 °C (dec); .EM (CI) = 238 (M+H) Análisis para $C_{12}H_8NO_5Cl$. 0.45 $CH_3CO_2CH_2CH_3$. 0.10 H_2O : Calculado: C, 51.30; H, 3.68; N 4.34, Encontrado: C, 51.28; H, 3.62; N 3.97 RMN 1H 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

3-Carbometoxi-2-pirrolidinocarbamida-7-cloro-4-hidroxiquinolina:

A una suspensión de ácido 3-carbometoxi-7-cloro-4-hidroxiquinolina-2- carboxílico (2.25 g, 8.0 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 se agregó diciohexilcarbodiimida (1.65 g, 8.0 mmol) y pirrolidina (0.596 g, 8.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas después de ese tiempo el sub-producto urea se removió via filtración. El producto deseado se purificó via cromatografía flash de columna empleando metanol al 5% en cloroformo para producir el compuesto del título (2.52 g, 94.3%) como un sólido dorado.

pf = 215 °C; EM (CI): 335 (M+H). 300 MHz RMN 1H (DMSO- d_6): 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 4H).

Acido 7-Cloro-4-oxo-2-(pirrolidinilcarbonil)hidroquinolina-3-carboxílico:

A una suspensión de 3-carbometoxi-2-pirrolidinocarbamida-7-cloro-4-hidroxi quinolina (2.52g, 7.5 mmol) en agua desionizada (40 mL) se agregó por gotas una solución (20 mL) de hidróxido de potasio acuoso (882 mg, 15.75 mmol). Después de que se completó la adición, la reacción se calentó 60 °C. Después de 3 horas, la reacción se filtró para remover una pequeña cantidad de material insoluble. El filtrado luego se acidificó a pH = 1 que produjo un precipitado blanco. El sólido se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó a 30 °C *in vacuo* por 16 horas. Esto produjo el compuesto del título (1.5 g, 64%) como un sólido blanco.

pf = 225-8 °C; EM (CI): 321 (M+H). 300 MHz RMN ¹H (DMSO-d₆): 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.7), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.17-3.19 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 4H).

N-[(*terc*-butoxi)carbonilamino][7-cloro-4-oxo-2-(pirrolidinilcarbonil)(3-hidroquinolil)]-N-(2-cloro-4-metil fenil) carboxamida.

A una suspensión en agitación de ácido 7-cloro-4-oxo-2-(pirrolidinilcarbonil) hidroquinolina-3- carboxílico (14.57 g, 45.43 mmol) en THF anhidro (300 mL) bajo nitrógeno se agregó 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil) carbodiimida meto-*p*-toluenosulfonato (CMC, 34.89 g, 82.37 mmol). La suspensión blanca se volvió inmediatamente amarillo brillante. Se agregó el (*terc*-butoxi)-N-[(2-cloro-4-metil fenil)amino] carboxamida (13.89 g, 54.10 mmol) como un sólido seguido por 50 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción amarillo brillante se agitó a temperatura ambiente por 22 horas. Una segunda porción de CMC (16.77 g, 39.59 mmol) se agregó a la mezcla de reacción. Después de 2.5 horas a temperatura ambiente, la reacción se calentó a 60 °C por

5.5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos colectados se lavaron con THF. El filtrado y las lavaduras se concentraron y se secaron *in vacuo* para producir una espuma amarillo pálido. El material se disolvió en cloruro de metileno (400 mL), se lavó con agua destilada (2 x 150 mL), y se extrajo con NaHCO₃ al 10% (2 x 500 mL). La capa orgánica se secó por Na₂SO₄, se concentró y se secó *in vacuo* para producir una espuma ligeramente dorada. El material se purificó por cromatografía flash en sílica gel usando un gradiente de cloroformo:metanol 95:5 a 85:15 como eluyente para producir 15.42 g (61%) del producto deseado como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO, d₆) δ 13.03 (bs, 1 H), 9.19 (bs, 1 H), 8.25 (d, 1 H, J_o=8.7 Hz), 7.68 (d, 1 H, J_m= 1.8 Hz), 7.54 (dd, 1 H, J_o=8.7 Hz, J_m=1.8 Hz), 7.50 (d, 1 H, J_m= 1.8 Hz), 7.45 (d, 1 H, J_o=7.8 Hz), 6.81 (d, 1 H, J_o=7.8 Hz), 3.47 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.90 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H); EM (-Cl) *m/z* 559/561.

7-Cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metil fenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,10-diona.

A una suspensión en agitación de N-[(*terc*-butoxi)carbonilamino] [7-cloro-4-oxo-2-(pirrolidinilcarbonil)(3-hidroquinolil)]-N-(2-cloro-4-metil fenil) carboxamida (21.16 g, 37.82 mmol) en 900 mL de THF anhidro bajo nitrógeno se agregó lentamente ácido metanosulfónico (120.0 mL, 184.9 mmol). La solución resultante amarillo oscuro se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La solución se vació en 7 L de agua, se agitó por 3 horas, y se filtró para producir un sólido amarillo claro. El sólido se sonicó en metanol, se aisló por filtración, y se secó *in vacuo* (30 mm) a 40 °C para producir el producto como un sólido blanco (12.93 g, 88 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO, d_6) δ 12.90 (bs, 1 H), 12.10 (bs, 1 H), 8.16 (d, 1 H, $J_o=8.7$ Hz), 8.07 (d, 1 H, $J_m=1.8$ Hz), 7.47 (dd, 1 H, $J_o=8.7$ Hz, $J_m=1.8$ Hz), 7.47 (d, 1 H, $J_m=1.2$ Hz), 7.42 (d, 1 H, $J_o=8.1$ Hz), 7.29 (dd, 1 H, $J_o=8.1$ Hz, $J_m=1.2$ Hz), 2.38 (s, 3 H); EM (CI) m/z 388/390/392.

Calculado. Para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: C, 55.69; H, 2.86; N, 10.82.

Encontrado C, 55.78; H, 2.89; N, 10.79.

Ejemplo 2:

Sal 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,10-diona colina.

Una suspensión de 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metil fenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,10-diona (753 mg, 1.94 mmol) en metanol (50 mL) se trató con hidróxido de colina (550 mL de una solución en metanol al 45%, 1.94 mmol). La mayoría de los sólidos se disolvieron inmediatamente y la mezcla se soncó por 10 min para disolver el resto. La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon de 0.2 micrones. La solución se redujo por evaporación rotaria a 1.01 g (>100%) de un sólido amarillo. El sólido se recristalizó de etanol a reflujo (25 mL), y la solución se dejó cristalizar lentamente y sin agitación. Después de aproximadamente 2 h, los cristales se colectaron por filtración al vacío. El sólido amarillo se secó al aire para dar (696 mg, 73 %) del compuesto del título, que se recristalizó de etanol a reflujo (20 mL). Los sólidos se dejaron formar por 16 h, y se rasparon suavemente del frasco y se colectaron por filtración al vacío y se lavaron con etanol (2 x 3 mL) para producir 500 mg del compuesto del título, que después de secado a 100 mTorr (13.33 Pa) a 30 °C por tres días produjo 480 mg del compuesto del título (50%).

pf 239.5-240.5 °C (decomp.); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12-8.09 (2H, m); 7.34-7.17 (4H, m); 3.86-3.80 (2H, m); 3.39 (2H, t, $J = 5.25$ Hz); 3.09 (9H, s); 2.35 (3H, s); Calculado. para $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 1.0$
 $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$: C, 55.01; H, 5.06; N, 11.16; Encontrado, C, 55.04, 54.75; H, 4.86, 4.86; N, 11.05, 11.07.

Pruebas de Función Biológica

Prueba A: Inhibición de enlace de [^3H]-MDL105,519:

Membranas de Cerebro de Rata: Se usaron membranas de cerebro de rata en los experimentos que se obtuvieron en Analytical Biological Services Inc., y se prepararon substancialmente de acuerdo con el método de B.M. Baron *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 250,162 (1989). Brevemente, se homogenizó tejido de cerebro fresco incluyendo corteza cerebral e hipocampo de ratas macho Sprague Dawley en 0.32 M sucrosa y se centrifugó a baja velocidad para separar las membranas celulares de los otros componentes celulares. Las membranas luego se lavaron 3 veces usando agua desionizada, seguido por tratamiento con 0.04% Triton X-100. Finalmente las membranas se lavaron seis veces en bufer Tris citrato 50 mM, pH 7.4, y se congelaron a -80 °C hasta que se usaron.

[^3H]MDL105,519 (72 Ci/mmol) se compró en Amersham. MDL105,519 frío se compró en Sigma/RBI. Los ensayos de enlace se realizaron substancialmente de acuerdo con el protocolo de B.M. Baron *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279, 62 (1996), como sigue. En el día del experimento, las membranas de cerebro se descongelaron a temperatura ambiente y se suspendieron en bufer tris acetato 50 mM, pH 7.4 ("TAB"). Se usaron setenta y cinco micro gramos por mililitro de proteína (usando el colorante BioRad) para el enlace de competición. Los experimentos se realizaron usando placas de 96 pozos. Las

membranas se incubaron con 20 μ L de compuestos de varias concentraciones y [3 H]MDL105,519 1.2 nM por 30 minutos a temperatura ambiente en un volumen total de 250 μ L. Se determinó enlace no específico usando 100 μ M de MDL105,519 no marcado. El MDL105,519 no marcado y los compuestos se disolvieron como soluciones patrones 12.5 mM en DMSO. La concentración final de DMSO en cada pozo se mantuvo por debajo de 1 %, concentración que se encontró que no alteraba los resultados de enlace. Después de la incubación, el [3 H]MDL105,519 no enlazado se removió por filtración sobre placas GF/B Unifilter usando un colector Packard. Los filtros se lavaron cuatro veces con TAB helado (total de 2 mL de bufer). Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente y se midió la radioactividad enlazada en un Packard TopCount después de la adición de 45 μ L por pozo del MICROSCINT O. La potencia de un compuesto se expresó como el Ki y los resultados se calcularon usando una hoja de cálculo Microsoft Excel y el software GraphPad Prism.

Membranas de Cerebro Humano: Se obtuvieron membranas de Cerebro Humano en Analytical Biological Services Inc., y se realizaron ensayos como se describen para las membranas de rata.

Prueba B: Prueba Formalina:

La prueba Formalina evalúa los efectos inhibitorios de los compuestos administrados oralmente en comportamientos nociceptivos inducidos por la formalina en ratas (D. Dubuisson, *et al.*, *Dolor* 4, 161-174 (1977) H. Wheeler-Aceto *et al.*, *Psychopharmacology* 104, 35-44 (1991); T.J.Coderre, *et al.*, *Dolor* 54, 43-50 (1993)). En la prueba se detectaron dos fases distintas de comportamientos inducidos por la formalina. Una respuesta en la primera fase, causada por nocicepción aguda al químico nosivo (formalina) inyectado en la pata, ocurre entre 0

y 5 minutos. Sigue un período de descanso de 5 a 15 min post inyección. Después del período de descanso ocurre una segunda fase de respuesta, causada por sensibilización de las neuronas centrales en la prominencia dorsal, después de 15 minutos y dura hasta 60 minutos. La sensibilización central aumenta la señal nerviosa nociva causando una barrera de dolor más fuerte a ser transmitido al cerebro. La inhibición de la respuesta de la segunda fase indica un mecanismo espinal de la acción del medicamento.

El procedimiento para la prueba de la formalina es como sigue: se colocan ratas macho en una cámara de plexiglass y se observan por 30-45 min. para observar la actividad en la línea de base. Se pretratan múltiples grupos de animales con cualquier vehículo o dosis diferentes de un compuesto de prueba. Los animales se dosifican 3 horas antes de la inyección de formalina en una pata trasera (bajo la piel dorsal) con 0.05 mL de formalina estéril al 1%. El número de retracciones de la pata (respuestas) durante la primera fase (0-5 min.) y la segunda fase (20-35 min.) son medidas y registradas. La respuesta de reacción se calcula como el porcentaje de inhibición comparado con el puntaje promedio de un grupo control salino. La ED₅₀ es la dosis del compuesto que produce 50% de inhibición de respuesta nociceptiva.

% de inhibición de respuesta nociceptiva

$$= 100 \times \frac{(\text{número de respuestas en el grupo vehículo} - \text{número de respuestas en el grupo del compuesto})}{(\text{número de respuestas en el grupo vehículo})}$$

Se usó la prueba t de Student para el análisis estadístico para determinar la significancia de los efectos del compuesto. Los compuestos son considerados activos con base en su capacidad para inhibir las respuestas de reacción.

Prueba C: Modelo de Dolor Neuropático (Lesión Crónica por Constricción):

La prueba de Lesión Crónica por Constricción ("CCI") modela el dolor neuropático asociado con lesiones nerviosas que pueden surgir directamente por trauma y compresión, o indirectamente en un amplio rango de enfermedades tales como infección, cáncer, condiciones metabólicas, toxinas, deficiencias nutricionales, disfunción inmunológica, y cambios musculoesqueléticos. En el modelo se produce una hiperalgesia periférica unilateral en las ratas por ligación nerviosa (G.J. Bennett, *et al. Dolor* 33, 87-107 (1988)).

Según el procedimiento, las ratas Sprague-Dawley (250-350 g) son anestesiadas con pentobarbital de sodio y se expone el nervio ciático al nivel del muslo medio por disección directa a través del biceps femoris. Una sección del nervio (aproximadamente 7 mm), próxima a la trifurcación siática, es liberada del tejido y ligada a cuatro posiciones con sutura tipo gut crónica. La sutura es atada con aproximadamente 1 mm de espacio entre las ligaduras. La incisión es cerrada en capas y los animales se dejan recuperar. Se mide la hiperalgesia térmica usando una prueba de retiro de la pata (K. Hargreaves, *et al., Dolor* 32, 77-88 (1988)). Para realizar la prueba, los animales son habituados a un piso elevado de vidrio. Una fuente de calor radiante es dirigida a la región plantar media de la pata trasera (territorio del nervio ciático) a través del piso de vidrio con un corte de 20 segundos, usado así para prevenir heridas en la piel. Se registran las latencias para el reflejo de retiro en ambas patas traseras.

Las patas lesionadas con nervios ligados muestran latencias de retiro de la pata más cortas comparadas con la no lesionada o las

patas operadas simuladas. La respuesta a los compuestos de prueba son evaluadas a tiempos diferentes después de la administración oral para determinar el inicio y duración del efecto del compuesto. Se practican estudios de dosis de respuesta con múltiples grupos de ratas CCI dosificadas oralmente con cualquier vehículo o con el compuesto de prueba tres veces diarias con cualquier vehículo o el compuesto de prueba por 5 días. Las latencias de retiro de la pata se miden cada día, 10 min antes y 2 o 3 hr después de la primera dosis diaria. La eficacia es calculada como el porcentaje promedio de disminución de la hiperalgesia durante 5 días de dosificación comparados con el grupo tratado con el vehículo. Las potencias del compuesto son expresadas como la dosis mínima efectiva (MED) en mg/Kg/día que produce una disminución % en la hiperalgesia que sea estadísticamente significativo, donde el efecto anti-hiperalgésico es determinado como sigue:

% de anti-hiperalgesia =
$$\frac{(\text{Media del grupo vehículo} - \text{Media del grupo compuesto}) \times 100}{(\text{Media del grupo vehículo})}$$

El análisis de los datos se realizó por múltiples medios de comparación (prueba de Dunnett).

La Tabla 1 muestra los resultados de las Pruebas A, B y C para el compuesto de la invención.

Tabla 1

Prueba:	Resultado:
A: Afinidad por la posición glicina NMDA (Inhibición del enlace 3H-MDL-105519)	56 nM (cerebro de rata) 50 nM (cerebro humano)
B: Eficacia en el modelo de dolor de formalina	ED ₅₀ ~100 mg/Kg

C: Modelo CCI de dolor neuropático, hiperalgesia al calor.	65% anti-hiperalgesia a MED < 2 mg/Kg/d
---	---

En el modelo de dolor de la formalina la dosis efectiva del compuesto de la invención que causó una disminución del 50% en la sensibilidad a los estímulos dolorosos fue aproximadamente 100 mg/Kg dosis comparable a la dosis de gabapentina requerida para lograr un resultado similar. En el modelo CCI del dolor neuropático, sin embargo, la dosis efectiva mínima del compuesto de la invención fue menos de 2 mg/Kg/día para lograr un 65% de anti-hiperalgesia. En comparación, aproximadamente 90 mg/Kg/día de gabapentina fue requerida para lograr aproximadamente un 46% de anti-hiperalgesia.

Cuando se administró por inyección intratecal, el compuesto de la invención presentó el desarrollo de comportamiento inducido por NMDA /convulsión con un ED₅₀ de 110 mmol.

El compuesto de la invención también se probó para el enlace de un panel de más de 80 no-receptores de NMDA. El compuesto mostró interacción no significativa con cualquier otro receptor probado distinto al receptor NMDA.

29

OJO: El compuesto reivindicado no
corresponde a la fórmula estructural

REIVINDICACIONES

1. 7-Cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino(4,5-b)quinolina-1,10-diona o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal colina.
3. El compuesto acorde con la Reivindicación 1, para ser usado en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 como ingrediente activo junto con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, para ser usado en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 como ingrediente activo junto con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

☒
☒
☒
☒
☒
NO

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

☐
☐
☐
☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

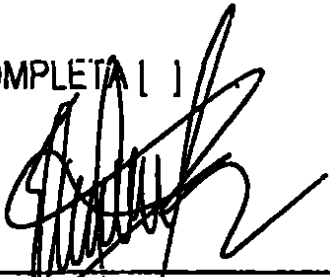
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

☐
☐
☐
☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00097100 00000000

Folios: 30

Fecha (RDI): 2009-12-21 15:49:46

Fecha Trámite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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



32
31

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97100
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0746
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el documento que acredita la representación, debidamente otorgado, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia