

00 89088

**licitud de
atente de
nvencion**

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00089088 00000000

Folios: 17

Fecha (MS): 2000-11-22 17:36:16

Trmite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 11 PRESENTES

Dependencia: 2502 DIVISION DE REGISTRO DE MARCAS

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social MERCK SHARP & DOHME LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las de Inglaterra.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Reino Unido

Departamento o Estado Hertfordshire

Dirección Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11, 9BU Reino Unido. Gran Bretaña.

Ciudad _____ Teléfono 01279 440725

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio _____

Ciudad Bogotá, D.C. Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) William Robert Carling; Mark Stuart Chambers; Sarah Christine Hobbs;

Identificación Todos residen en:

Dirección Terlings Park, Eastwick Road, Harlow, Essex CM20 2QR, Reino Unido.

Ciudad _____ Teléfono 01279 440725

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " UNA PIRAZOLOTRIAZINA SUSTITUIDA COMO AGONISTA INVERSO SELECTIVO PARA EL SUBTIPO DE RECEPTOR DE GABA-A ALFA 5"

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

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

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen 3-terc-butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(2-metil-2H[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina, composiciones farmacéuticas que la comprenden, su uso para estimular la cognición y en procedimientos de tratamiento de sujetos que sufren cognición reducida.

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	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota:	☒

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00089668 00000004

Folios: 17

Fecha (Año): 2000-11-22 17:36:16

Trámite : 012 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,320
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3101402	9,246,000.00

***** C O N C E P T O *****

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.



OK.

RESUMEN BJET Y FINALIDAD DE LA INVENCION**UNA PIRAZOLOTRIAZINA SUSTITUIDA COMO AGONISTA INVERSO
SELECTIVO PARA EL SUBTIPO DE RECEPTOR DE GABA-A ALFA 5**

5

Se describen 3-terc-butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-
2-(2-metil-2H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-
d][1.2.4]triazina, composiciones farmacéuticas que la
10 comprenden, su uso para estimular la cognición y en
procedimientos de tratamiento de sujetos que sufren
cognición reducida.

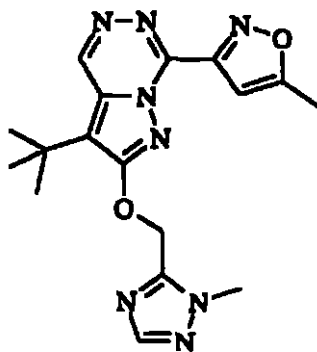
UNA PIRAZOLOTRIAZINA SUSTITUIDA COMO AGONISTA INVERSO
SELECTIVO PARA EL SUBTIPO DE RECEPTOR DE GABA-A ALFA 5

La presente invención se refiere a un derivado
5 sustituido de pirazolotriazina y a su uso en terapia. Más
particularmente, esta invención se refiere a un derivado
sustituido de pirazolo[1,5-d][1.2.4]triazina que es un
ligando para los receptores GABA_A que contienen la
subunidad $\alpha 5$ y que es, por lo tanto, útil en terapia
10 cuando se requiere una estimulación cognitiva.

Una serie de enfermedades de demencia, como la
enfermedad de Alzheimer, se caracterizan por un
progresivo deterioro de la cognición en el paciente.
Sería claramente deseable estimular la cognición en
15 pacientes deseosos de dicho tratamiento, por ejemplo para
sujetos que sufren enfermedades de demencia.

Se ha descubierto ahora que el uso de un agonista
inverso parcial o completo del receptor $\alpha 5$, que está
relativamente exento de actividad en los sitios de unión
20 $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$, puede utilizarse para proporcionar un
medicamento que es útil para estimular la cognición, pero
en el que la actividad proconvulsiva se reduce o elimina.

La presente invención proporciona un compuesto de
fórmula I:



(I)

La 3-terc-butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(2-metil-2H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-

5 hacia la unidad $\alpha 5$ del receptor de GABA_A. Es funcionalmente selectiva hacia la subunidad $\alpha 5$ como agonista inverso parcial o total, siendo sustancialmente antagonista en las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

La invención proporciona también composiciones
10 farmacéuticas que comprenden el compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones están preferiblemente en formas de dosificación unitarias como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones
15 parenterales estériles, pulverizaciones de aerosol o líquidas medidas, gotas, ampollas, parches transdérmicos, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o
20 insuflación. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales de compresión como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas o
25 tensioactivos como monooleato de sorbitano, polietilenglicol y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene el compuesto de la presente invención. Esta composición de preformulación
30 sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitarias típicas
35 contienen de 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50

o 100 mg del ingrediente activo. Los comprimidos o
píldoras de la nueva composición pueden estar recubiertos
o, por otro lado, combinados para proporcionar una forma
de dosificación que proporcione la ventaja de una acción
5 prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede
comprender un componente de dosificación interna y un
componente de dosificación externa, estando este último
en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos
componentes pueden estar separados por una capa entérica
10 que sirve para resistir la desintegración en el estómago
y permite que el componente interno pase intacto al
duodeno o que se retrase su liberación. Pueden utilizarse
una variedad de materiales para dichas capas o
recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una
15 serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos
poliméricos con dichos materiales, como shellac, alcohol
cetílico y acetato de celulosa.

La presente invención proporciona también el
compuesto de la invención para uso en un procedimiento de
20 tratamiento del cuerpo humano. El tratamiento es
preferiblemente para una afección asociada con los
receptores de GABA, que comprenden la subunidad $\alpha 5$ y/o
para la estimulación de la cognición. La afección es
preferiblemente un déficit neurológico con una enfermedad
25 cognitiva asociada, como enfermedades de demencia, como
enfermedad de Alzheimer. Otras afecciones a tratar
incluyen déficits de cognición debidos a lesiones
traumáticas, apoplejía, enfermedad de Parkinson, síndrome
de Down, déficits de memoria relacionados con la edad,
30 trastorno de déficit de atención y similares.

Así, por ejemplo, el compuesto de la presente
invención puede utilizarse en una variedad de
enfermedades del sistema nervioso central. Dichas
enfermedades incluyen delirio, demencia y amnesia y otros
35 trastornos cognitivos. Ejemplos de delirios son delirio

debido a intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancias, delirio debido a etiologías múltiples y delirio NOS (no especificado de otra forma). Ejemplos de demencia son: demencia del tipo Alzheimer de inicio temprano que puede ser sin complicaciones o con delirio, alucinaciones o comportamiento depresivo; demencia de tipo Alzheimer de inicio tardío, que puede ser sin complicaciones o con delirio, alucinaciones o comportamiento depresivo; demencia vascular, que puede ser sin complicaciones o con delirio, alucinaciones o comportamiento depresivo; demencia debida a enfermedad por VIH; demencia debida a trauma cerebral; demencia debida a enfermedad de Parkinson; demencia debida a enfermedad de Huntington; demencia debida a enfermedad de Pick; demencia debida a enfermedad de Creutzfeld-Jakob; demencia que persiste inducida por sustancias o debida a etiologías múltiples, y demencia NOS. Ejemplos de trastornos amnésicos son trastorno amnésico debido a una afección médica particular o que persiste inducido por sustancias o que es un trastorno amnésico NOS.

La presente invención proporciona además el uso del compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la estimulación de la cognición, preferiblemente en un humano que sufre una enfermedad de demencia como enfermedad de Alzheimer.

También se describe un procedimiento de tratamiento de un sujeto que sufre un déficit de cognición, como el resultante de una enfermedad de demencia como enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración a ese sujeto de una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para administración oral o por inyección, incluyen disoluciones acuosas, jarabes, suspensiones acuosas u

oleosas adecuadamente aromatizadas y emulsiones aromatizadas de aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

10 Para la estimulación de la cognición, un nivel de dosificación adecuado es alrededor de 0,01 a 250 mg/kg al día, preferiblemente de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg al día, y especialmente de alrededor de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse 15 en una pauta de 1 a 4 veces al día. Sin embargo, en algunos casos, pueden utilizarse dosificaciones fuera de estos límites.

El compuesto según esta invención inhibe potencialmente la unión de [3H]-flumazenil al sitio de 20 unión de benzodiazepina de los receptores de GABA_A humana que contienen la subunidad $\alpha 5$ expresada establemente en células Ltk, como se describe en el documento WO-A-9945677.

Se ensayó el compuesto de la invención en este 25 ensayo, y se encontró que poseía un valor de K_i para el desplazamiento de [3H]Ro 15-1788 de la subunidad $\alpha 5$ del receptor de GABA_A humana, menor de 100 nM.

El compuesto de la presente invención se ha mostrado que estimula la cognición en el ensayo del laberinto para 30 ratas de agua (Morris, Learning and Motivation, 1981, 12, 239 y siguientes). Pueden encontrarse más detalles de la metodología para demostrar que los presentes compuestos estimulan la cognición en el documento WO-A-9625948.

El siguiente ejemplo ilustra la presente invención: 35

Ejemplo de Referencia 15-Formil-3-(1-metil-1H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)-4-fenilpirazol5 Etapas 1: 5-hidroximetil-4-fenilpirazol-3-ona.

Se disolvió 4-hidroxi-3-fenil-2-furanona (5 g, 28,3 mmol) en EtOH (60 ml) con hidrato de hidrazina (6,9 ml, 0,142 mmol) y se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 64 horas. Se añadió más hidrato de hidrazina (4 ml, 82 mmol) y se calentó la mezcla a 140°C durante otras 48 horas. Se evaporó el disolvente y se cromatografió el residuo sobre sílice, eluyendo con MeOH al 10%/DCM, seguido de MeOH al 20%/DCM proporcionando el compuesto del título (3,62 g, 67%) en forma de un sólido crema.

15 P.f.: 165-168°C. RMN-¹H (400 MHz, d₄-DMSO) δ 4,45 (2H, d, J= 5,0 Hz), 5,30 (1H, t, J= 5,0 Hz), 7,15 (1H, t, J= 7,4 Hz), 7,33 (2H, t, J= 7,6 Hz), 7,55 (2H, d, J= 7,7 Hz), 9,90 (1H, brs), 11,75 (1H, brs).

20 Etapas 2: 5-Hidroximetil-3-(1-metil-1H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)-4-fenilpirazol

Se añadió a una disolución de la pirazolona (1,2 g, 6,3 mmol) en DMF (20 ml) K₂CO₃ finamente molido (5,23 g, 39 mmol) y clorhidrato de 3-clorometil-1-metil-1H-[1.2.4]triazol y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se secó por evaporación el filtrado. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/DCM proporcionando el compuesto del título (0,60 g, 33%) en forma de una espuma incolora. RMN-¹H (400 MHz, d₄-DMSO) δ 4,00 (3H, s), 4,63 (2H, d, J= 5,2 Hz), 5,35 (2H, s), 5,55 (1H, t, J= 5,2 Hz), 7,32 (1H, t, J= 7,3 Hz), 7,43-7,51 (2H, m), 7,65 (2H, d, J= 7,3 Hz), 8,58 (1H, s), 12,23 (1H, s). EM (ES⁺) 286 (M + 1).

Etapas 3: 5-Formil-3-(1-metil-1H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)-4-fenilpirazol

Se calentó a reflujo durante 24 horas una mezcla del alcohol (0,6 g, 2,1 mmol) y dióxido de manganeso (0,73 g, 8,4 mmol) en CHCl_3 (30 ml). Se añadió más dióxido de manganeso (0,37 g, 4,2 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de "Hyflo" y se secó por evaporación el filtrado. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con MeOH al 10%/DCM proporcionando el compuesto del título (0,47 g, 78%) en forma de un sólido amarillo. P.f.: 202-205°C. RMN- ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,84-3,87 (3H, m), 5,26-5,33 (2H, m), 6,47 y 6,72 (1H, 2 x d, J = 7,4 y 8,6 Hz), 7,26-7,42 (3H, m), 7,65 y 7,86 (1H, 2 x d, J = 7,4 y 8,6 Hz), 7,69-7,71 (2H, m), 8,46-8,98 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 2

3-terc-Butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(1-metil-1H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1.5-d][1.2.4]triazina

Etapas 1: 4-terc-Butil-5-hidroximetilpirazol-3-ona

Se disolvió 3-terc-butil-4-hidroxi-2-furanona (6,6 g, 42 mmol) en EtOH (75 ml) con hidrato de hidrazina (6,6 ml, 0,21 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se mezcló azeotrópicamente el residuo con xileno (3 x 50 ml) proporcionando el compuesto del título (7,2 g, 100%) en forma de un sólido incoloro. P.f.: 169-172°C. RMN- ^1H (360 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,26 (9H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,97-5,01 (1H, m), 9,30 (1H, br s), 11,05 (1H, br s). EM (ES $^+$) 171 (M + 1).

Etapas 2: 4-terc-Butil-5-hidroximetil-3-[(4-metilfenil)sulfoniloxilpirazol

Se añadió gota a gota a una suspensión de la pirazolona (7,2 g, 42 mmol) en DCM (140 ml), cloruro de 4-toluenosulfonilo (9,7 g, 51 mmol) seguido de Et $_3\text{N}$ (7,7 ml, 55 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente

durante 16 horas. Se lavó la mezcla con salmuera (150 ml) y se secó (Na_2SO_4) y secó por evaporación. Se cromatografió el residuo sobre sílice con MeOH de 5 a 10%/DCM proporcionando el compuesto del título (9,3 g, 68%) en forma de un sólido crema. P.f.: 62-65°C. RMN- ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,28 (9H, s), 2,43 (3H, s), 4,49 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 5,32 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 7,48 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,86 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 12,28 (1H, s). EM (ES $^+$) 325 (M + 1).

10 Etapla 3: 4-terc-Butil-5-formil-3-[(4-metilfenil)sulfoniloxilpirazol]

Se obtuvo el compuesto del título (9,2 g, 100%) de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de Referencia 1, etapa 3, en forma de una espuma amarilla pálida. RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,37 y 1,49 (9H, 2 x s), 2,47 (3H, s), 3,80-3,90 (0,7H, br m), 6,70 (0,7H, s), 7,37 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,92-7,97 (2H, m), 10,10-10,25 (0,6H, m). EM (ES $^+$) 323 (M + 1).

20 Etapla 4: 3-terc-Butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-[(4-metilfenil)sulfoniloxilpirazolo[1.5-d][1.2.4]triazina]

Se añadió a una suspensión del aldehído (1,5 g, 4,7 mmol) en xileno (100 ml), hidrazida de 5-metilisoxazol-3-ilo y se calentó esta mezcla a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, se evaporó el disolvente y se trituro el residuo con éter. Se recogió el sólido resultante por filtración proporcionando el compuesto del título (1,3 g, 67%) en forma de un sólido marrón. P.f.: 212-216°C. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,57 (9H, s), 2,51 (3H, s), 2,61 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,44 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 8,18 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 9,50 (1H, s). EM (ES $^+$) 428 (M + 1).

30 Etapla 5: 3-terc-Butil-2-hidroxi-7-(5-metilisoxazol-3-il)pirazolo[1.5-d][1.2.4]triazina

Se añadió a una suspensión del tosilato (11,85 g, 28 mmol) en MeOH (200 ml) una disolución de NaOH (4N, 13,9 ml, 56 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente

durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en agua (200 ml). Se acidificó la mezcla (HCl 1M) y se recogió el sólido resultante por filtración. Se trituró el sólido con MeOH y se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (5,20 g, 69%) en forma de un sólido amarillo pálido. P.f.: 275-278°C. RMN-¹H (360 MHz, d₆-DMSO) δ 1,46 (9H, s), 2,56 (3H, s), 6,95 (1H, s), 9,48 (1H, s), 12,03 (1H, s). EM (ES⁺) 274 (M + 1).

10 Etapa 6: 3-terc-Butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(1-metil-1H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1.5-d][1.2.4]triazina

Se añadió a una disolución de la hidroxipirazolotriazina (0,1 g, 0,37 mmol) en DMF (5 ml), 15 clorhidrato de 3-clorometil-1-metil-1H-[1.2.4]triazol (68 mg, 0,40 mmol) y K₂CO₃ finamente molido (0,2 g, 1,47 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó después a 60°C durante 8 horas. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo 20 entre DCM (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se evaporaron. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con MeOH al 5%/DCM proporcionando el compuesto del título (76 mg, 56%), después de trituración con éter, en forma de un 25 sólido incoloro. P.f.: 161-164°C. Encontrado: C 54,55, H 5,37, N 29,35%. C₁₁H₁₂N₆O₂·0,475(H₂O) requiere: C 54,17, H 5,60, N 29,73%. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (9H, s), 2,59 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,57 (2H, s), 7,06 (1H, s), 8,04 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM (ES⁺) 369 (M + 1).

30

Ejemplo 1

3-terc-Butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(2-metil-2H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1.5-d][1.2.4]triazina

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia

2, etapa 6, utilizando clorhidrato de 3-clorometil-2-metil-2H-[1.2.4]triazol (37 mg, 0,22 mmol), se proporcionó el compuesto del título (54 mg, 73%) en forma de un sólido crema. P.f.: 171-174°C. Encontrado: C 55,70, H 5,33, N 30,60%. $C_{11}H_{12}N_4O_2$ necesita: C 55,43, H 5,47, N 30,42%. RMN- ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (9H, s), 2,60 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,67 (2H, s), 6,92 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,90 (1H, s), 9,42 (1H, s). EM (ES $^+$) 369 (M + 1).

El compuesto anhidro del título, obtenido por el procedimiento anterior, ha mostrado por calorimetría diferencial de barrido a 10°C/min en un envase abierto en flujo de nitrógeno seco, tener un punto de fusión de aproximadamente 176°C. El análisis termogravimétrico lo muestra como esencialmente anhidro, sin pérdida de peso significativa hasta el punto de fusión. El esquema de difracción en polvo de rayos X se caracteriza por los espaciados d principales de 11,93, 9,56, 7,83, 5,98, 5,00, 4,82, 4,35, 4,31, 4,03, 3,91, 3,67, 3,58, 3,34, 3,09 y 2,85 Å. El RMN de ^{13}C en estado sólido se caracterizaba por las resonancias principales a 14,2, 28,5, 31,3, 33,5, 60,1, 102,4, 110,3, 131,2, 142,5, 147,4 (ancho), 150,0, 151,9 (ancho), 163,2 y 173,5 ppm. El espectro IR se caracteriza por las absorciones principales a 1595, 1541, 1491, 1343, 1304, 1268, 1133, 999, 913, 895, 809 y 676 cm^{-1} .

REIVINDICACIONES

1. 3-terc-Butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(2-metil-2H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-d][1.2.4]triazina.
5
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. 3-terc-Butil-7-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(2-metil-2H-[1.2.4]triazol-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-d][1.2.4]triazina para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal.
- 15 4. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la cognición.
- 20 5. Un procedimiento de estimulación de la cognición en un sujeto que sufre una cognición reducida, que comprende la administración a ese sujeto de una cantidad estimulante de la cognición del compuesto de la reivindicación 1.

NOTA: Se retira el folio 15
que corresponde al extracto
para publicarla.
12-09-02
202096



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00009066 00000000 Folios: 17
Fecha (AÑO): 2000-11-22 17:36:16
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (1)
- Reivindicaciones (14)
- Resumen (3)
- Comprobante de Pago (2)

- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carretera 1.3 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

Se retiraron los folios 16 y 17
correspondientes a la legajo para
el archivo temático y a la legajo para
el archivo de propietario. del 202010
D/E 15/00

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	00089088
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0344
	Folios	001

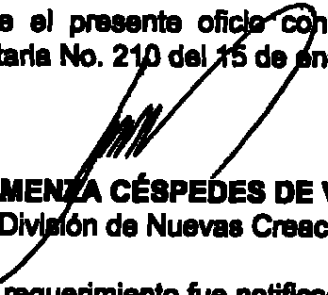
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- 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 15 FEB. 2021

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