



No. 11-165436- -00000-0000

Fecha: 2011-12-01 11:42:34

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 60



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVAS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE 4-(1H-IMIDAZOL-
'4-ILMETIL)PIRIDINA Y SUS USOS TEPAREUTICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BIOPROJETDOMICILIO PARIS, FRANCIA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165436-00000-0000

Fecha: 2011-12-01 11:42:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

ción

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BIOPROJET Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 30, rue des Francs Bourgeois. F-75003 Paris, Francia Domicilio: Paris Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Marc CAPET Les Petites Rivières, F-35520 Melesse Francia 2. Oliver LABEEUW 9, rue Bellevue, F-35300 Fougeres Francia 3. Isabelle BERREBI-BERTRAND 11 rue Vergéal, F-35740 Pace, Francia 4. Philippe ROBERT 9 cheim de la Reine Iseult, F-35740 Pace, Francia 5. Xavier LIGNEAU 4 Square du Vivier Louis, F-35760 Saint Gregorie Francia 6. Jeanne-Marie LECOMTE 30 rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris Francia 7. Jean-Charles SCHWARTZ 9 villa Seurat, F-75014 Paris, Francia	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/056824</u> Fecha: <u>18 de mayo de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/133598 A1</u> Fecha: <u>25 de noviembre de 2010</u>		
6 Título (54) <u>NUEVAS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE 4-(1H-IMIDAZOL-4-ILMETIL)PIRIDINA Y SUS USOS TERAPEUTICOS</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>A6 1K034/4439</u>		

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	EP	19 de mayo de 2009	09305456.7

9

Comprobante de pago No.: 11-114147

Comprobante de pago No.: 11-103517

Fecha: 23 de noviembre de 2011

Fecha: 21 de octubre de 2011

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$162.000.oo

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐ Poder, si fuere el caso de .

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/133598 A1.

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐ Arte final 12x12

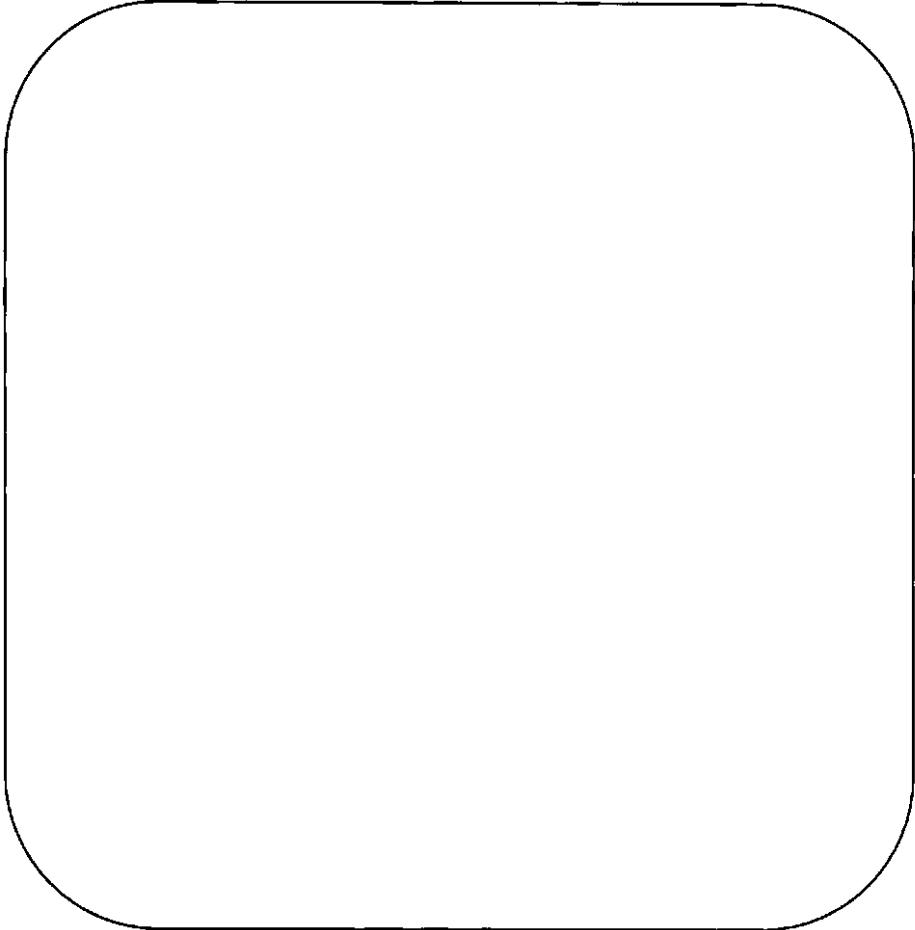
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luz Clemencia de Paez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555


SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/133598 A1

Descripción:

Páginas 40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (2)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 November 2010 (25.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/133598 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/056824

(22) International Filing Date:

18 May 2010 (18.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09305456.7 19 May 2009 (19.05.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **BIO-PROJET** [FR/FR]; 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CAPET, Marc** [FR/FR]; Les Petites Rivières, F-35520 Melesse (FR). **LABEEUW, Olivier** [FR/FR]; 9, rue Bellevue, F-35300 Fougères (FR). **BERREBI-BERTRAND, Isabelle** [FR/FR]; 11 rue de Vergéal, F-35740 Pace (FR). **ROBERT, Philippe** [FR/FR]; 9 chemin de la Reine Iseult, F-35740 Pace (FR). **LIGNEAU, Xavier** [FR/FR]; 4 Square du Vivier Louis, F-35760 Saint Gregoire (FR). **LECOMTE, Jeanne-Marie** [FR/FR]; 30 rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). **SCHWARTZ, Jean-Charles** [FR/FR]; 9 villa Seurat, F-75014 Paris (FR).

(74) Agents: **JACOBSON, Claude** et al.; Cabinet Lavoix, 2, Place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS OF 4-(1H-IMIDAZOL-4-YLMETHYL)PYRIDINE AND THEIR THERAPEUTICAL USES

(57) Abstract: The present invention concerns novel pharmaceutical compositions of immethridine, in particular of novel pharmaceutically acceptable salts thereof, such as the dioxalate salt of immethridine, as well as its therapeutical uses and novel process of preparation.



WO 2010/133598 A1

NUEVAS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE 4-(1H-IMIDAZOL-
4-ILMETIL)PIRIDINA Y SUS USOS TERAPEUTICOS

Descripción de la Invención

5 Los activadores del receptor H3 de histamina (H3R)
tienden a inhibir la liberación de histamina endógena de sus
almacenes en el cerebro o del tracto gastrointestinal.
Representan fármacos potencialmente importantes para el
tratamiento de una variedad de trastornos en el SNC tales
10 como trastornos del sueño o trastornos neuropsiquiátricos así
como tejidos periféricos tales como el sistema
gastrointestinal o cardiovascular (Celanire S. y otros, en
"The Third Histamine Receptor" D. Vohora, ed., CRC Press,
2009, pp. 103-165).

15 Sin embargo, los activadores H3R, es decir,
agonistas completos o parciales de histamina, conocidos hasta
ahora son derivados de imidazol que despliegan un número de
inconvenientes que se atribuyen a la presencia del núcleo de
imidazol.

20 En primer lugar, como la histamina misma, son
buenos sustratos para N-metiltransferasa histamina (HMT), una
enzima metabolizante abundante en el hígado humano, que
asegura una eficiente inactivación de primer paso de estos
compuestos a través de la transferencia de un grupo metilo en
25 una tele posición. La N-metiltransferasa enzima en una enzima

metabolizante principal en el cerebro de la especie animal que incluye el hombre. Ambas localizaciones tienden a evitar, o al menos, a reducir las acciones de los activadores H3R que contienen imidazol.

5 En segundo lugar, los fármacos que contienen imidazol por lo general son potentes inhibidores y/o inyectores de las enzimas P450 de citocromo, un inconveniente para las aplicaciones terapéuticas ya que la inhibición o la inducción del citocromo P450 da como resultado interacciones
10 de fármaco-fármaco potenciales que complican los co-tratamientos. Por consiguiente, durante las últimas décadas, los esfuerzos de los químicos médicos en el campo de los ligandos H3R se han dirigido hacia el descubrimiento de compuestos que no contienen imidazol (Celanire y otros,
15 *ibid.*).

 En tercer lugar, algunos activadores H3R pueden presentar propiedades fisicoquímicas incompatibles o escasamente compatibles con su uso como fármacos, por ejemplo, la inestabilidad química o el carácter higroscópico.
20 Los inconvenientes anteriores pueden explicar porqué ninguno de los activadores H3R que contienen imidazol ha llegado a un nivel de aplicaciones terapéuticas en humanos.

 La 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)piridina, también
25 conocida como immetridina, la describe van der Stoel y otros,

Red. Trav. Chem., Pays-Bas, 102, 364-367, 1983. Su actividad de H3R se reporta por Celanire S. y otros, (XXXV^o Annual Meeting of the European Histamine Research Society, Delphi, Grecia, 2006, Poster P5), Wijtmans y otros, (15^a Noordwijkerhout-Camerino Symposium, Noordwijkerhout, the Netherlands, 2005, Poster); el dihidrobromuro correspondiente fue enseñado por Kitbunnadaj R. y otros, (J. Med. Chem. 2004, 47, 2414-2417).

Una serie de compuestos relacionados con las actividades alfa 2 adrenérgicas también se describe en la solicitud de patente (US 6,465,486) aunque las sales de inmmetridina y su actividad H3R ni se describen ni se sugieren ahí.

Aunque la actividad de H3 *in vitro* de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)piridina se reporta por Celanire y otros, y Wijtmans y otros, (ver *supra*), estos autores meramente consideran este compuesto como una herramienta y no como un posible fármaco candidato. Esto presumiblemente se debe a los inconvenientes esperados de tal esqueleto que contiene imidazol, de acuerdo con el conocimiento general común como se explica anteriormente. Más particularmente, el fármaco ha demostrado a través de Celanire y otros, ser bajo en cuanto a la actividad *in vivo*, aún cuando se administra intraperitonealmente a ratas, una especie con una actividad HMT hepática baja: dosis tal altas como 10 mg/kg se

encontraron necesarias para modestamente disminuir la histamina en el cerebro; estos sugiere que, en seres humanos, el fármaco oralmente administrado deberá ser aún menos potente, debido a la extensiva inactivación del primer paso hepático en una especie con una actividad HMT muy alta. En cualquier caso, las interacciones de la immetridina con HMT y su falta de toxicidad significativa no se reportaron, por lo tanto fallando en el descubrimiento del potencial del fármaco para aplicaciones clínicas en terapéuticos humanos.

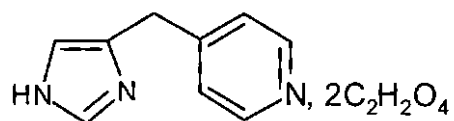
10 Juntas, las enseñanzas de la técnica anterior confirman que la immetridina no puede posiblemente considerarse como un fármaco candidato, sino meramente puede utilizarse como una herramienta de la investigación.

Los presentes inventores ahora han encontrado
15 sorprendentemente que, contra todas las expectativas, la immetridina o sus sales farmacéuticamente aceptables fueron adecuadas para terapéuticos humanos incluyendo para indicaciones que fueron anticipadas anteriormente. En particular, encontraron que sales de immetridina muestran
20 propiedades inesperadas que las convierten en activadores H3R extremadamente potentes *in vivo* y actúan como fármacos utilizables en terapéuticos humanos, estando sorprendentemente desprovistos de los inconvenientes anteriores.

25 Más precisamente, ahora se ha descubierto que las

sales immetridina, tales como las sales de oxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)piridina, en particular la sal de dioxalato, exhiben propiedades inesperadas sobre la immetridina u otras sales de immetridina, tales como
5 estabilidad, e higroscopia disminuida y capacidades de purificación, y despliegan todas las propiedades requeridas para ser considerados como fármacos extremadamente potentes útiles en varias áreas de los terapéuticos humanos.

De acuerdo con uno de estos objetos, la presente
10 invención de esta forma se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de immetridina y más preferiblemente sales de oxalato de immetridina, en
15 particular la sal de dioxalato de immetridina de la fórmula (I):



Las sales farmacéuticamente aceptables de pueden
20 seleccionarse, en particular de sales de hidrobromuro, sales clorhidrato, sales de sulfato ácido, sales de toluensulfonato, sales de alcanforsulfonato, sales de bencensulfonato, sales de fosfato, sales de metansulfonato, sales de alfa-cetoglutarato, sales de oxalato, sales de
25 sulfato, como mono- o di-sales de adición, y más

particularmente sales de dihidrobromuro, diclorhidrato, dihidrogensulfonato, toluensulfonato, ditoluensulfonato, dialcanforsulfonato, dibencensulfonato, fosfato, dimetansulfonato, dimetansulfonato, alfa-cetoglutarato, monooxalato, dioxalato, monosulfato de immetridina.

De acuerdo con un objeto más, la presente invención también se refiere a nuevas sales de immetridina como se explica anteriormente, particularmente las sales de diclorhidrato, dihidrogensulfonato, toluensulfonato, ditoluensulfonato, dialcanforsulfonato, dibencensulfonato, fosfato, dimetansulfonato, alfa-cetoglutarato, monooxalato, dioxalato, monosulfato, y más particularmente sales de oxalato de immetridina, tales como la sal de monooxalato o dioxalato de immetridina, preferiblemente la sal de dioxalato de immetridina.

El dioxalato de immetridina es un polvo cristalino blanco de PM = 339.26 g. En la presente es referido como dioxalato BP1.5375.

Como se utiliza en la presente las sales de immetridina se refieren a sales de adicción de immetridina, así como sus formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, y formas polimórficas de las sales y/o formas polimórficas de las formas solvatadas (incluyendo hidratadas).

Como es evidente a partir de los ejemplos, se han identificados tres formas polimórficas de dioxalato de

immetridina por medio de los inventores y se denominan en la presente como forma I, forma II y forma III. La forma III polimórfica del dioxalato de immetridina correspondiente al difractograma de rayos X de la Figura 1 es particularmente
5 preferido. Tal forma III polimórfica del dioxalato de immetridina comprende un pico característico a 16.6° a través de difracción de rayos X.

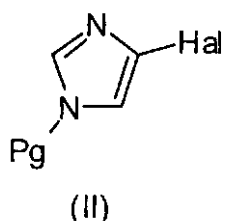
De acuerdo con un aspecto más, la presente invención también se refiere al procedimiento para la preparación de
10 nuevas sales de immetridina, tales como sales de oxalato de immetridina, tal como dioxalato. Tal procedimiento comprende el paso de hacer reaccionar immetridina con el ácido correspondiente, tal como ácido oxálico. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico adecuado tal
15 como un propan-2-ol, u otro alcohol adecuado, acetona u otra cetona adecuada. Generalmente, la proporción de concentración de immetridina y el ácido, tal como el ácido oxálico, depende del grado de salificación que se desea. En particular, si se desea la sal de monooxalato, se utilizan las cantidades
20 equimolares de immetridina y de ácido oxálico. Si se desea la sal de dioxalato se utiliza dos veces más ácido oxálico que immetridina.

La immetridina puede prepararse mediante la aplicación o adaptación de cualquier método conocido, tales
25 como los descritos en US 6,465,486, Kitbunnadaj y otros, J.

Med. Chem. 2004, 47, 2414-2417, J. Med. Chem. 2003, 46, 5445-5457, Wijtmans y otros, 150. Noordwijkerhout-Camerino Symposium, Noordwijkerhout, Países Bajos, 2005, Poster, Vaccaro y otros,, BMCL 2006, 16, 395-399, Alcalde y otros,,
 5 Tetrahedron 52, 48, 15197-15208, 1996.

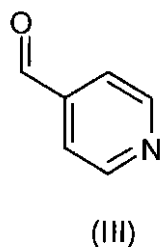
De acuerdo con un aspecto preferido, el procedimiento de la invención comprende el paso de preparar immetridina a través del acoplamiento de un compuesto de la fórmula (II):

10



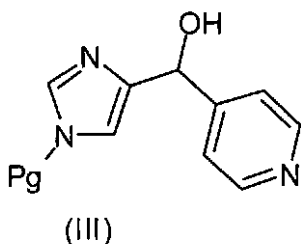
con un compuesto de la fórmula (III):

15



en donde Hal representa un átomo de halógeno, tal como yodo, Pg representa un grupo protector de amino, tal como tritil (trifenilmetilo), dimetilsulfamoilo, etc., para
 20 así obtener el compuesto de la fórmula:

25



seguido por la desoxigenación/desprotección del grupo protector del compuesto (III).

Tal acoplamiento generalmente se conduce de acuerdo con una reacción de intercambio de metal, en la presencia de
5 EtMgBr, de acuerdo con procedimientos estándar. Generalmente, los reactivos se agregan a temperaturas entre -20°C y 0°C , y la mezcla de reacción después se deja calentar a temperatura ambiente.

La reacción de desoxigenación/desprotección se
10 conduce ventajosamente a través de cualquier medio de desoxigenación/desprotección adecuado tal como HI (ácido yodhídrico), hidrogenación utilizando un metal de transición tal como $\text{Pd}(\text{OH})_2$ como catalizador, trietilsilano/ácido trofluoroacético, borano/sulfuro de
15 dimetilo o NaBH_4 /ácido trifluoroacético, preferiblemente HI.

La reacción puede generalmente llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

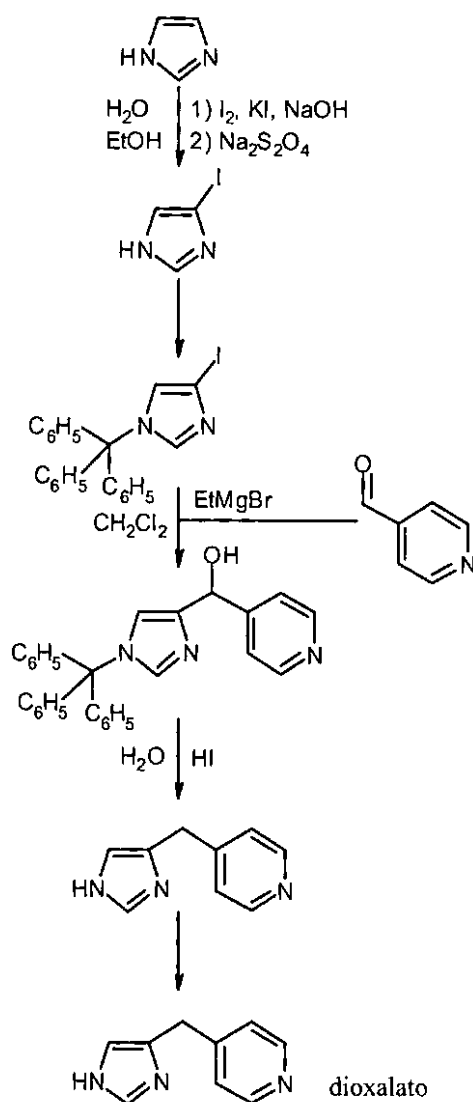
20 La reacción de desoxigenación/desprotección puede ventajosamente conducirse después del aislamiento del producto obtenido a través de la reacción de acoplamiento.

El siguiente esquema de reacción ilustra una modalidad preferida del procedimiento de la invención.

5

10

15



El procedimiento de la invención también comprende cualquier paso de aislamiento y/o purificación del compuesto deseado de la fórmula (I).

Los productos y/o reactivos de partida pueden estar comercialmente disponibles, o pueden fácilmente prepararse por el experto en la técnica aplicando o adaptando los procedimientos descritos en la parte experimental siguiente.

Otra propiedad interesante relacionada con la

síntesis industrial del fármaco es la más fácil purificación durante la cristalización de las sales de oxalato comparado con el dihidrobromuro. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el imidazol, el
5 contaminante principal de la reducción de la síntesis de immetridina, se remueven mejor formando el dioxalato, que formando el dihidrobromuro como es evidente a partir de la siguiente parte experimental.

La presente invención también proporciona
10 composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de immetridina.

Como se utiliza en la presente, el término
15 "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferiblemente un humano o un niño humano, que está afligido con, o que tiene el potencial de estar afligido con una o más de las enfermedades y afecciones descritas en la presente.

20 Como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva en la reducción, eliminación, tratamiento de control de los síntomas de las enfermedades y afecciones descritas en
25 las presente. El término "controlar" pretende referirse a

todos los procedimientos en donde puede haber una desaceleración, interrupción, detención o arresto del avance de las enfermedades y afecciones descritas en la presente, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de las enfermedades y afecciones, y pretende incluir el tratamiento profiláctico y el uso crónico.

Como se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones o formas de dosificación que están dentro del alcance del juicio médico, adecuados por el contacto con el tejido de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas excesivas conmensuradas con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de los compuestos descritos en donde el compuesto progenitor se modifica haciendo sus sales ácidas o básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto progenitor formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y de

18

sales preparadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico tartárico, cítrico, metansulfónico, bencensulfónico, glucorónico, glutámico, benzoico, salicílico, toluensulfónico, oxálico, fumárico, maleico, hidrogensulfúrico, alcanforsulfónico, alfa-cetoglutarico, oxálico, y similares. Las sales de adición adicionales incluyen sales de amonio tales como trometamina, meglumina, epolamina, etc., sales metálicas tales como de sodio, potasio, calcio, zinc o magnesio. La expresión preferiblemente se refiere a sales de monooxalato y dioxalato de immetridina, y más particularmente a sales de dioxalato de immetridina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse del compuesto progenitor que contiene una fracción básica o ácida a través de métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse a través de la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiada en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo son preferidos. La lista de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 y P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of

Pharmaceutical salts - Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002, la descripción de las cuales se incorpora aquí por referencia.

De acuerdo con otro objeto más, la presente
5 invención también se refiere a sales farmacéuticamente
aceptables de immetridina como se define anteriormente para
activar los receptores H3R, en particular para tratar y/o
prevenir trastornos relacionados con H3R incluyendo tensión,
dolor, trastornos psicosomáticos, insomnio, migrañas,
10 afecciones respiratorias, alérgicas o inflamatorias (asma,
bronquitis, rinitis, traqueitis, y similares), afecciones
cardiacas (disfunción e infarto del miocardio), afecciones
gastrointestinales como un resultado de sus acciones
antisecretoras y antiinflamatorias (úlceras gástricas y
15 duodenal, reflujo gastro-esofágico, colitis ulcerativa,
enfermedad de Crohn, intestino irritable, incontinencia
fecal, y similares), afecciones del sistema urogenital
(cistitis, metritis, síndrome paramenstrual, inflamaciones
prostáticas, incontinencia urinaria, trastornos genitales) y
20 afección en el sistema cutáneo (urticaria, picazón), artritis
y otras afecciones reumáticas, conjuntivitis y otras
inflamaciones oculares, sialorrea, secreción, inflamación,
trastornos del sueño y del ritmo cíclico, convulsiones,
trastornos de la secreción del hipotálamohipofisio, estados
25 depresivos, trastornos de la circulación cerebral, trastornos

del sistema inmunitario, afecciones alérgicas.

En particular, los compuestos de la invención pueden utilizarse como un agente psicotrópico, hipnótico, regulador del sueño y/o adyuvante de anestesia.

5 Inesperadamente, los presentes inventores también han descubierto que las sales farmacéuticamente aceptables de immetridina sorprendentemente evitan los eventos adversos asociados con el uso cínico de fármacos tales como los moduladores positivos del receptor GABA-A, trastornos por
10 alcohol y/o tales como del patrón del sueño incluyendo latencia en el inicio del sueño, disminución en sueño profundo, trastornos de los ritmos cíclicos, insomnio relativo, ansiedad, tales como eventos adversos, por lo general designados juntos como "síndrome de abstinencia",
15 siendo principalmente activados por el cese abrupto de tal uso crónico.

Los moduladores positivos del receptor GABA-A incluyen fármacos hipnóticos tales como benzodiazepinas, imidazopiridinas, tales como Zolpidem, barbitúricos, fármacos
20 sedativos, alcohol.

La presente invención de esta forma proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de immetridina para la prevención y/o tratamiento de los síntomas de la abstinencia, síntomas por retiro, y/o dependencia del alcohol, dependencia
25 de sustancias, dependencia de agonistas del receptor de

benzodiacepina.

De acuerdo con un objeto más, la presente invención también proporciona combinaciones que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de immetridina con un modulador
5 positivo receptor de GABA-A.

De acuerdo con aún otro objeto, la presente invención también se refiere a métodos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de immetridina para tratar y/o
10 prevenir las afecciones o trastornos anteriores.

La identificación de los sujetos que están en la necesidad del tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente está bien dentro de la habilidad y conocimiento del experto en la técnica. Un médico experto en
15 la técnica puede fácilmente identificar, a través del uso de pruebas clínicas, examinación física e historial médico/familiar, aquellos sujetos que están en la necesidad de tal tratamiento.

Una cantidad terapéuticamente efectiva puede
20 fácilmente determinarse a través del médico que diagnostica, como un experto en la técnica, a través del uso de técnicas convencionales y a través de la observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva, se considera un
25 número de factores a través del médico que diagnostica,

incluyendo, pero no limitándose a: la especie del sujeto; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de participación o la severidad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso del medicamento concomitante; y otras circunstancias relevantes.

La cantidad de un compuesto de la invención, que es requerido para lograr el efecto biológico deseado, variará dependiendo de un número de factores, que incluyen la dosificación del fármaco a ser administrado, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) de los compuestos utilizados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, el estado de la enfermedad del paciente, y la vía administración.

En términos generales, los compuestos de esta invención pueden ser provistos en una solución reguladora de pH fisiológicamente acuosa que contiene de 0.1 a 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Los intervalos de dosis típicas están de 0.1 µg/kg a 0.1 g/kg del peso corporal por día; un intervalo de dosis preferida es de 0.001 mg/kg a 1 mg/kg del peso corporal por día, preferiblemente de 0.001 mg/kg a 0.1 mg/kg del peso corporal por día. Una dosis diaria

17

preferida para humanos adultos incluye 1, 5, 50, 100 y 200 μ g, y una dosis equivalente en un niño humano. Las dosis preferidas de fármacos a ser administrados probablemente dependen de variables tales como el tipo y el grado de avance de la enfermedad o trastorno, el estado de la salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, y la formulación del excipiente del compuesto, y su vía de administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces de ser administrados en formas de dosificación unitaria, en donde el término "dosis unitaria" significa una sola dosis que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede fácilmente manejarse y empacarse, permaneciendo como una dosis unitaria física y química estable que comprende cualquiera de los compuestos activos mismos, o como una composición farmacéuticamente aceptable como se describe aquí anteriormente. Es decir, los intervalos de dosis diarias preferidas típicas son de 0.001 a 0.1 mg/kg de peso corporal. A manera de instrucciones generales, las dosis unitarias para humanos están en el intervalo de 0.01 mg a 3 mg por día. Preferiblemente, el intervalo de la dosis unitaria es de 0.005 a 5 mg administrado de una a cuatro veces por día, y aún más preferiblemente de 0.01 mg a 1 mg, una vez al día. Los compuestos provistos en la presente pueden formularse en composiciones farmacéuticas mezclándolos con un o más

excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones pueden prepararse para uso en la administración oral, particularmente en la forma de tabletas, tabletas recubiertas, preparaciones orodispersables tales como
5 formulaciones Lyoc, o cápsulas; o administración parenteral, particularmente la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones líquidas; o intranasalmente, particularmente en la forma de polvos, gotas para la nariz, o aerosoles; o dérmica, por ejemplo, tópicamente o a través de parches transdérmicos
10 o administración ocular, o intra-vaginal o administración intra-uterina, particularmente en la forma de pesarios o a través de administración rectal.

Las composiciones pueden convenientemente administrarse en una forma de dosificación unitaria y pueden
15 prepararse a través de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Los agentes de fijación
20 farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las composiciones orales generalmente incluirán un portador diluyente inerte o un portador digerible.

Las tabletas, píldoras, polvos, cápsulas,
25 preparaciones orodispersables, trociscos y similares pueden

contener uno o más de cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un fijador tal como celulosa microcristalina, o goma de tragacanto; un diluyente tal como almidón o lactosa; un
5 disgregante tal como almidón y derivados de celulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicón coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como hierbabuena, o metil salicilato. Las cápsulas pueden estar en
10 la forma de una cápsula dura o una cápsula suave, que generalmente se fabrican de mezclas de gelatina opcionalmente mezcladas con plastificantes, así como una cápsula de almidón. Además, las formas de dosificación unitaria pueden contener varios otros materiales que modifican la forma
15 física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos. Otras formas de dosificación orales los jarabes o elíxires pueden contener agentes edulcorantes, conservantes, tintes, colorantes y saborizantes. Además, los compuestos activos
20 pueden incorporarse en preparaciones y formulaciones de disolución rápida, liberación modificada o liberación sostenida, y en donde tales formulaciones de liberación sostenida son preferiblemente bi-modales.

Las formulaciones preferidas incluyen composiciones
25 farmacéuticas en donde un compuesto de la presente invención

se formula para administración oral o parenteral, o más preferiblemente aquellas en donde un compuesto de la presente invención se formula como una tableta. Las tabletas preferidas contienen lactosa, almidón de maíz, silicato de magnesio, croscarmelosa de sodio, povidona, estearato de magnesio o talco en cualquier combinación. También es un aspecto de la presente descripción que un compuesto de la presente invención puede incorporarse en un producto alimenticio o un líquido.

Las preparaciones líquidas para administración incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Las composiciones líquidas también pueden incluir fijadores, reguladores de pH, conservantes, agentes de quelatación, edulcorantes, agentes saborizantes y de color, y similares. Los solventes no acuosos incluyen alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, copolímeros de acrilato, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos tales como etilooleato. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, hidrogeles, medio regulador de pH, y salina. En particular, el polímero de lactida biocompatible, biodegradable, el copolímero de lactida/glicolida, o los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir reabastecedores de fluidos y

nutrientes, reabastecedores de electrolitos, tales como aquellos que se basan en la dextrosa de Ringer, y similares. Otros sistemas de distribución parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

Los modos de administración alternativos incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol o gotas. Estos pueden ser soluciones acuosas que contiene, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril éter, glicofolato y dexosicolato, o soluciones oleosas para administración en la forma de gotas nasales o como un gel a ser aplicado intranasalmente. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, grageas, formulaciones Lyoc o pastillas y también pueden incluir una base con sabor, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para la administración rectal preferiblemente se presentan como supositorios de dosis unitaria, como un portador con base sólida, tal como mantequilla de cacao, y pueden incluir un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica a la piel preferiblemente toman la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, aspersion, aerosol o aceite. Los portadores que pueden utilizarse incluyen jalea de petróleo, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, o sus

78

combinaciones. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos o pueden ser emulsiones lipófilas o reguladas en el pH, y soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo.

Las administraciones alternativas incluyen soluciones, ungüentos u otras formulaciones aceptables para administración ocular.

De acuerdo con un aspecto particular, los compuestos de la invención pueden administrarse a través de una vía cutánea, ocular o inhalación como se describe anteriormente.

Otras características de la invención serán evidentes en el curso de la siguiente descripción de modalidades ilustrativas que se dan para ilustración de la invención y no pretenden limitarla.

La Figura 1 representa los difractogramas de rayos X de tres formas polimórficas de dioxalato (denominado fase 1, fase 2 y fase 3), un hidrato estequiométrico de dioxalato de immetridina ($x \text{ H}_2\text{O}$) y un monohidrato de dioxalato de immetridina ($1 \text{ H}_2\text{O}$), de acuerdo con los ejemplos 15, 16, 17, 18 y 20.

La Figura 2 representa los difractogramas de polvos de rayos X del dioxalato de immetridina no estequiométrico, partiendo de la forma hidratada a la no hidratada a varias temperaturas, de acuerdo con el ejemplo 19.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de BP1.5375 (Immetridina)

Piridin-4-il-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol

Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos

5 adaptado con un termómetro con
4-yodo-1-trifenilmetil-1H-imidazol (5 g, 11.5 mmoles) y
diclorometano anhidro (30 ml), bajo argón y se enfrió a -10°C.
Después de la adición de bromuro de etil magnesio (3.82 ml, 11.5
mmoles, 3M en Et₂O), la mezcla se agitó por 90 minutos a -10°C.
10 Después se agregó 4-piridincarboxaldehído (0.972 ml, 10.3
mmoles, 0.9 equivalente) por goteo mediante una jeringa a -10°C.
Después de agitar por 30 minutos a
-10°C, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y
agitó por 30 minutos de nuevo. Después de extinguir con una
15 solución saturada de NH₄Cl y agua, la mezcla se extrajo dos
veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se
secaron (MgSO₄) y concentraron bajo presión reducida. El residuo
se trituró con iPr₂O, filtró y secó en horno para dar piridin-4-
il-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol como un sólido
20 blanquecino utilizado sin purificación adicional.

4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina

Se cargó un un matraz de fondo redondo equipado con
a aparato de reflujo con piridin-4-il-(1-tritil-1H-imidazol-
4-il)-metanol crudo y 57% en peso de HI acuoso (75 ml). La
25 mezcla se dejó en reflujo durante la noche, se enfrió a

temperatura ambiente y se vertió sobre hielo triturado y unos cuantos gramos de NaHSO_3 . La extracción de la mezcla con diclorometano (dos veces) eliminó el trifenilmetano formado. La solución acuosa se hizo básica con K_2CO_3 sólido y extrajo
5 varias veces con diclorometano y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y concentraron bajo presión reducida para dar 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina cruda como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 2: Preparación de dihidrobromuro BP1.5375

10 A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (100 mg) en propan-2-ol (1 ml) se agregó 48% de ácido bromhídrico acuoso (142 μl). Después de agitar por 1 h, la sal se diluyó con propan-2-ol (1 ml), filtró y secó en un horno al vacío para producir dihidrobromuro BP1.5375 (185 mg)
15 como un sólido blanco, que se funde a 310°C (dec).

Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (454 mg) en propan-2-ol (5 ml) se agregó una solución de 5N de ácido clorhídrico (5 ml). Después de agitar
20 por 2 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío. La sal cruda después se recrystalizó en etanol (15 ml) para producir diclorhidrato BP1.5375 (384 mg) como un sólido amarillo pálido, que se funde a 270°C .

Ejemplo 4: Preparación de BP1.5375 dihidrogensulfato

25 A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-

piridina (80 mg) en propan-2-ol (4 ml) se agregó ácido sulfúrico (60 µl). Después de agitar por 1 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir dihidrogensulfato BP1.5375 (135 mg) as a como un sólido
5 higroscópico amarillo pálido.

Ejemplo 5: Preparación de toluensulfonato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (5 ml) se agregó ácido p-toluensulfónico, monohidratado (181 mg) disuelto en un mínimo
10 de propan-2-ol. Después de agitar por 2 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir toluensulfonato BP1.5375 (200 mg) como un sólido blanco, que se funde a 140°C.

Ejemplo 6: Preparación de ditoluensulfonato BP1.5375

15 A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (5 ml) se agregó ácido p-toluensulfónico, monohidratado (381 mg) disuelto en un mínimo de propan-2-ol. Después de agitar por 2 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir ditoluensulfonato
20 BP1.5375 (416 mg) como un sólido blanco, que se funde a 169°C.

Ejemplo 7: Preparación de dialcanforsulfonato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (5 ml) se agregó ácido
25 alcanforsulfónico (465 mg) disuelto en un mínimo de propan-2-

ol. Después de agitar por 1 h, la solución se concentró al vacío y se diluyó con acetona. Después de otra hora de agitación, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir dialcanforsulfonato BP1.5375 (573 mg) como un sólido blanco, que se funde a 232°C.

Ejemplo 8: Preparación de dibencensulfonato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (5 ml) se agregó ácido bencensulfónico (317 mg) disuelto en un mínimo de propan-2-ol. Después de agitar por 2 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir dibencensulfonato BP1.5375 (431 mg) como un sólido blanco, que se funde a 159°C

Ejemplo 9: Preparación de fosfato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (4 ml) se agregó ácido fosfórico (95 mg) disuelto en un mínimo de propan-2-ol. Después de agitar por 1 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir fosfato BP1.5375 (125 mg) como un sólido blanco, que se funde a 154°C.

Ejemplo 10: Preparación de dimetansulfonato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (4 ml) se agregó ácido metansulfónico (130 µl). Después de agitar por 1 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir dimetansulfonato BP1.5375 (277 mg) como un sólido blanco, que

se funde a 182°C.

Ejemplo 11: Preparación de alfa-cetoglutarato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (4 ml) se agregó ácido alfa-cetoglutarico (145 mg) disuelto en un mínimo de propan-2-ol. Después de agitar por 1 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir alfa-cetoglutarato BP1.5375 (218 mg) como un sólido blanco, que se funde a 152°C.

Ejemplo 12: Preparación de monooxalato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (4 ml) se agregó ácido oxálico (88 mg) disuelto en un mínimo de propan-2-ol. Después de agitar por 1 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir monooxalato BP1.5375 (187 mg) como un sólido blanco, que se funde a 155°C.

Ejemplo 13: Preparación de monosulfato BP1.5375

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina (159 mg) en propan-2-ol (4 ml) se agregó ácido sulfúrico (53 µl). Después de agitar por 1 h, la sal se filtró y secó en un horno al vacío para producir BP1.5375 monosulfato (203 mg) como un sólido amarillo pálido, que se funde a 214°C.

Ejemplo 14: Preparación de dioxalato BP1.5375

BP1.5375: dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-

piridina (159 mg, 1 mmoles) en propan-2-ol (4 ml) se agregó una solución de ácido oxálico (180 mg, 2 mmoles, 2 equivalente) en el mismo solvente (1 ml). Después de agitar por 1h a temperatura ambiente, la sal resultante se filtró y
5 secó en horno para dar dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina puro.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz): 13.59 (br s, 5H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, 6.0Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, 6.0Hz, 2H), 4.06 (s, 2H).

10 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 63MHz): 164.0, 150.2, 148.4, 135.4, 131.9, 124.9, 117.9, 30.2

Cálculo analítico para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 46.02%; H, 3.86%; N, 12.39%. Encontrado: C, 46.05%; H, 3.85%; N, 12.63%.

15 Ejemplo 15: Preparación de la forma I de dioxalato
BP1.5375: forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina.

Una solución de 20% (p/p) de dioxalato 4-(1H-imidazol-4-il-metil)-piridina en agua a 60°C se enfrió
20 rápidamente a 20°C. Se agregó acetona (2.8 L por L de agua). La mezcla se agitó a 20°C por 1h, después a 0°C por 1h, filtró, enjuagó con acetona y secó para dar la forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, de desplegando el espectro de difracción de polvo de rayos X
25 característico, como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 16: Preparación de forma I de dioxalato
BP1.5375

BP1.5375: forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina

5 Se agitó una suspensión a 10% (p/p) de forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, en acetona por 5 días a temperatura ambiente. El sólido se filtró, enjuagó con acetona y secó para dar forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, desplegando el espectro de difracción de polvo
10 de rayos X característico, como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 17: Preparación de forma I de dioxalato
BP1.5375

BP1.5375: forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina

15 A una solución al 10% (p/p) de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, en agua a 20°C se agregó lentamente acetona (composición final agua / acetona 10 / 90 p/p). La suspensión se agitó por 24h a temperatura ambiente. El sólido se filtró, enjuagó con acetona y secó para dar la forma I de
20 dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, desplegando el espectro de difracción de polvo de rayos X característico, como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 18: Preparación de dioxalato x hidrato
BP1.5375

25 BP1.5375: dioxalato x hidrato de 4-(1H-imidazol-4-

ilmetil)-piridina,

A una solución al 10% (p/p) de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, en agua a 20°C se agregó lentamente acetona (composición final agua / acetona 65.5 / 34.5 p/p). La suspensión se agitó por 12h a temperatura ambiente. El sólido se filtró, enjuagó con acetona y secó para dar dioxalato x hidrato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, desplegando el espectro de difracción de polvo de rayos X característico. Esta fase es un hidrato no estequiométrico.

El calentamiento de dioxalato x hidrato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, a 51°C dio como resultado una pérdida parcial de agua y otro hidrato no estequiométrico desplegando el espectro de difracción de polvo de rayos X característico, como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 19: Preparación de forma I de dioxalato BP1.5375

BP1.5375: forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina

El calentamiento del hidrato no estequiométrico produjo dioxalato x hidrato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, a 61°C deshidrata completamente el producto y da la forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, desplegando el espectro de difracción de polvo de rayos X característico, a varias temperaturas en la Figura 2.

Ejemplo 20: Preparación de dioxalato monohidratado
BP1.5375

BP1.5375: dioxalato monohidratado de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina,

5 Se agregó la forma I de dioxalato de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, a agua agitada 20°C (composición final 12 / 88 p/p). Después de una rápida disolución, ocurre la cristalización espontáneamente. La suspensión se agitó por 4 días a temperatura ambiente. El
10 sólido se filtró y secó para dar dioxalato monohidratado de 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piridina, desplegando el espectro de difracción de polvo de rayos X característico, como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 21: Propiedades del dioxalato de
15 Immetridina:

Un lote de base cruda conteniendo 4% de imidazol conduce a, después de una sola cristalización del dioxalato en isopropanol acuoso, a una sal que contiene solamente 0.7% de sal de imidazol. En contraste, el dihidrobromuro no se
20 cristaliza en isopropanol acuoso. En el isopropanol acuoso, el dihidrobromuro obtenido, que se trató con óxido de diisopropilo, se contamina con 1.35% de imidazol. Además, al elaborar un bromhidrato en isopropanol puede conducir a la formación de bromuro de isopropilo, un agente de alquilación
25 que es potencialmente cancerígeno.

Es un compuesto estable: cuando se calienta a 80°C durante una semana, no se detectó degradación evidente mediante el análisis HPLC. En el lado opuesto, la Immetridina se oscurece, mostrando una falta de estabilidad.

5 Además, en contraste con Immetridina y su dihidrobromuro, que son higroscópicos (absorben hasta 50-130% de su peso y por lo general de hacen delicuescentes cuando se dejan algunos días en una atmósfera saturada con agua a temperatura ambiente), el dioxalato de Immetridina no absorbe más de 13-15% de agua

10 bajo rudas condiciones similarmente, indicando una superioridad significativa en términos de oportunidades de operación de fabricación farmacéutica.

Ejemplo 22: Actividad Biológica

1. Datos in vitro

15 • BP1.5375 es un activador potente de la H3R humana: en el hH3R recombinante expresado en células HEK 293, activa la unión de [35S]GTPγS con un EC50 de ~1 nM y una actividad intrínseca de 0.75 comparado con histamina. En contraste es relativamente menos potente que un activador de

20 la translocación de β arrestina, con un EC50 de ~17 nM y una actividad intrínseca de 0.5, comparado con histamina, lo que sugiere su habilidad reducida para insensibilizar al mismo receptor.

• BP1.5375 no interactúa con el canal de potasio

25 hERG. Efectivamente, BP1.5375 a concentraciones de hasta 10

μM se encuentra que no inhibe el ensayo de unión de [3H]dofetidide y el hERG de potasio actual en el ensayo de fijación de membrana funcional, utilizando en las dos pruebas, células HEK-293 que establemente expresan el canal de potasio hERG. Esta propiedad es esencial para asegurar la falta de citotoxicidad relacionada con la prolongación QT del electrocardiograma.

▪ Inesperadamente para un agonista H3R, BP1.5375 es un pobre sustrato de HMT humano. Esto se estableció utilizando el citosol de hepatocitos humanos frescos como una fuente de enzimas, 20 μM de (S)-adenosol metionina como el donante de metilo y BP1.5375 como la forma base y varias sales (o histamina o (R) α -metil histamina) en concentraciones en aumento como sustrato(s); el derivado(s) de tele metilo correspondiente formado de incubaciones de 0 a 90 min que se separaron y cuantificaron por HPLC-MS y constantes Michaelis y la velocidad máxima calculada por el análisis de Lineweaver-Burk de los datos. La Tabla 1 muestra tales datos que permiten calcular la constante de especificidad, es decir, la proporción de V_m/K_m que fue 0.048, 0.034 y de 0.0003-0.0012 para histamina, (R) α -metil histamina y BP1.5375 (base y varias sales), respectivamente al pH fisiológico de 7.4.

	pH 7.4		
	Km (μ M)	Vm (μ M/min)	Vm/ Km (min ⁻¹)
Histamina	3.93	0.19	0.048
(R) α -metil histamina	16.26	0.56	0.034
BP1.5375 (forma base)	7.83	0.005	0.0006
BP1.5375 (sal de dioxalato)	3.31	0.003	0.0012
BP1.5375 (sal de dihidrobromuro)	3.44	0.004	0.0012
BP1.5375 (sal de ditoluensulfonato)	6.00	0.004	0.0006
BP1.5375 (sal de fosfato)	5.90	0.004	0.0007
BP1.5375 (sal de sulfato)	6.29	0.002	0.0003
BP1.5375 (sal de alfa ceto-glutarato)	3.56	0.004	0.0011

Esto indica que BP1.5375 como la forma base y sus varias sales se metilan a una velocidad extremadamente bajo, aproximadamente de 50 a 150 veces menor que la histamina o el agonista H3R prototípico (R) α -metil histamina, respectivamente.

2. Datos in vivo

i) Se demostró la inactivación in vivo reducida de BP1.5375 por transmetilación en cerebro de ratón, un tejido rico en HMT, midiendo los AUC del derivado sin cambio y tele metilado después de la administración de 1 mg/kg, p.o.: el metabolito inactivo representó solamente 23% del fármaco

progenitor. (R) α -metil histamina por sí misma penetra pobremente en el cerebro (Yamazaki y otros, J. Pharm. Pharmacol., 1994, 46, 371-74), sin embargo el porcentaje correspondiente para (R) α -metil histamina tele metilada en
5 sangre de ratón fue de 150% (Rouleau y otros, JPET, 1997, 281, 1085-94).

El mismo experimento demostró que BP1.5375 cruza bastante bien la barrera encéfalo-sanguínea con una proporción de sus AUC de cerebro/sangre cerca de la unidad.
10 En ratas Sprague-Dawley, que recibieron 1 mg/kg p.o. del fármaco, los datos conducen a conclusiones similares: la proporción de las AUC del metabolito/fármaco sin cambio en el cerebro fue de solamente 19.6% y la proporción de cerebro/sangre de 2.6.

15 El BP1.5375 dado oralmente a ratas y ratones demostró ser un activador extraordinariamente potente de H3R en el cerebro: redujo la actividad de neuronas histaminérgicas, evaluada por la reducción de los niveles de tele metilhistamina, un metabolito extracelular principal,
20 con valores ED50 tan bajos como ~30 microgramos/kg. Esta respuesta se mantiene sobre la administración repetida durante 7 días, lo que indica pueden contemplarse las indicaciones para tratamiento crónico en humanos. La base y varias sales de Immetridina ser administraron oralmente en
25 ratones a 0.3 mg/kg y provocaron una reducción en el nivel

cerebral de tele metilhistamina similar a la reducci3n m1xima inducida por el agonista del receptor H3 de histamina de referencia imetit (Garbarg M. y otros J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 263, 304-310) ver la tabla a continuaci3n:

5

10

15

	Variaci3n en el nivel en el cerebro de t-metilhistamina frente al control	
	media (%)	sem
imetit	-35.9	4.3
immetridina		
base	-42.1	3.3
diclorhidrato	-37.0	3.6
di p-toluensulfonato	-41.6	3.2
fosfato	-40.7	2.7
metansulfonato	-40.0	4.7
alfa-cetoglutarato	-46.1	3.4
sulfato	-40.6	2.7

20

25

A las mismas muy bajas dosis, el f1rmaco mejor3 significativamente la duraci3n del per3odo de SWS profundo (sueño con ondas lentas) cuando se administr3 30 min antes del inicio de per3odo con luz en ratas cr3nicamente equipadas con un dispositivo de grabaci3n EEG (24-hr de grabaciones analizadas de acuerdo con Louis y otros, J. Neurosci. Methods, 2004, 133, 71-80).

Aunque la actividad que promueve sueño de varios otros agonistas H3R ha sido previamente descrita (Lin y

otros, Brain Res., 1990, 523, 325-330; Monti y otros, Neuropsychopharmacology, 1996, 15, 31-35), se requirieron dosis mucho más altas, en órdenes en magnitud de dos a tres para obtener este efecto. Además, se ha descubierto que el
5 efecto promotor del sueño de BP1.5375 no se disminuye en la administración o.d. repetida durante varios días; esta falta de tolerancia contrasta con el rápido desarrollo de tolerancia (durante solo algunos días en las mismas ratas) al efecto hipnótico de Zolpidem, un ligado del sitio de
10 benzodiazepina actualmente utilizado.

Además, se ha descubierto que BP1.5375 no da origen a un fenómeno de rebote después de la interrupción de un tratamiento repetido. Por consiguiente, después de la interrupción de un tratamiento de 6 días de ratas con 0.3
15 mg/kg, p.o. de este fármaco, se ha encontrado que el patrón de sueño se restablece como era antes del tratamiento. Esto está en contraste con los trastornos a largo plazo de ritmos cíclicos, principalmente el insomnio relativo, que ocurre en la interrupción de un tratamiento repetido con
20 benzodiazepinas o imidazopiridinas tales como Zolpidem. Por consiguiente, después de la interrupción de un tratamiento de 15 días de ratas con 20 mg/kg, p.o. de Zolpidem los síntomas de la abstinencia consisten en aumentos en la latencia del inicio del sueño; disminución del sueño profundo.

25 Se sabe que tal sintomatología de abstinencia

también se desarrolla en humanos y que es el origen de la farmacodependencia bien establecida a benzodiazepinas y otros moduladores positivos con efectos hipnóticos, barbitúricos o alcohol.

5 Aún más, se ha descubierto que la administración de BP1.5375 cuando se interrumpe un tratamiento repetido con un modulador positivo de receptores GABA-A evita la aparición de los síntomas de la abstinencia, los cuales, por el contrario, aparecerían bajo tales circunstancias. Por consiguiente, las
10 ratas tratadas oralmente durante 18 días con 20 mg/kg o.d. de Zolpidem seguido por 0.3 mg/kg, p.o., de BP1.5375 fallaron en el despliegue en los días siguientes de ritmo cíclico alterado caracterizado por un retraso en el inicio del sueño y disminuciones en el sueño profundo.

15 ii) BP1.5375 también despliega una buena tolerancia general ya que no induce ningún signo de toxicidad evidente en roedores a dosis tan altas como 100 mg/kg, lo que indica un "margen de seguridad" sobre tres órdenes de magnitud.

 iii) En contraste con muchos derivados que
20 contienen imidazol, BP1.5375 no interactúa significativamente con las clases principales de isoformas P450 de citocromo humano recombinante, sus valores IC50 siendo de 29.3, ≥ 100 y 3.1 micromolares en las isoformas 3A4, 2D6 y 2C9, respectivamente. Estos valores son de por arriba de tres
25 órdenes de magnitud más altos que las concentraciones en

plasma o tejido esperadas a la dosis terapéutica.

Además, el compuesto despliega también un bajo potencial de inducción en isoformas CYP 450 humanas (3A4, 2C9, 2E1, 2B6) y UGT, enzimas de conjugación que no se
 5 inducen en hepatocitos humanos a concentraciones sobre 3 órdenes de magnitud mayores que las concentraciones del fármaco terapéutico esperadas.

Estos hallazgos indican que BP1.5375 representa un tratamiento eficiente del síndrome de abstinencia que está
 10 asociado con administración crónica de estos varios compuestos: será redituable utilizarlos en la prevención de los síntomas de la abstinencia que se desarrollan en la interrupción del tratamiento de insomnio mediante varios fármacos hipnóticos y facilitará el tratamiento de abuso de
 15 alcohol.

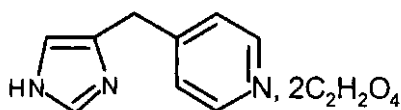
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus formas solvatadas, incluyendo hidratadas, y las formas poliméricas de las sales y/o formas polimórficas de las formas solvatadas (incluyendo hidratadas).

2. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la immetridina está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la immetridina está en la forma de una sal de oxalato.

4. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizada porque la immetridina está en la forma de la sal de oxalato, de la fórmula:

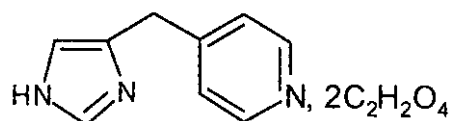


5.- Las sales de immetridina caracterizadas porque se seleccionan de diclorhidrato, dihidrogensulfonato, toluensulfonato, ditoluensulfonato, dialcanforsulfonato,

dibencensulfonato, fosfato, dimetansulfonato, alfa-cetoglutarato, monooxalato, sales de monosulfato de immetridina, así como sus formas solvatadas, incluyendo hidratadas, y formas polimórficas de las sales y/o formas polimórficas de las solvatadas incluyendo hidratadas.

6-6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque es la sal de dioxalato de immetridina, de la fórmula (I):

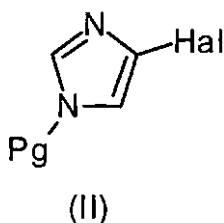
10



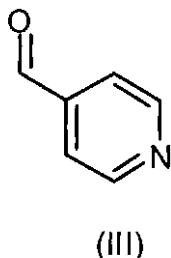
7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque la sal de dioxalato de immetridina en su forma III polimórfica comprende un pico característico de 16.6° a través de difracción de rayos X.

8.- Un proceso de conformidad con la reivindicación 5, 6, o 7 caracterizado porque comprende el paso de hacer reaccionar immetridina con el ácido correspondiente en un solvente orgánico.

9.- El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque además comprende los pasos de preparar immetridina mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (II):



5 con un compuesto de la fórmula (III)



10

en donde Hal representa un átomo de halógeno, Pg representa un grupo protector seguido por la desoxigenación/desprotección del grupo protector Pg.

10.- Immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables así como sus formas solvatadas, incluyendo hidratadas, y las formas polimórficas de sus sales y/o formas polimórficas de las formas solvatadas (incluyendo hidratadas) caracterizada porque es para prevenir y/o tratar trastornos relacionados con H3R.

20 11.- Immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque está en la forma de sales de oxalato.

25 12.- Immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la

reivindicación 10 u 11, caracterizada porque es la sal de dioxalato de immetridina.

13.- Immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 caracterizada porque es para el tratamiento y/o prevención de tensión, dolor, trastornos psicosomáticos, insomnio, migrañas, afecciones respiratorias, alérgicas o inflamatorias (asma, bronquitis, rinitis, traqueitis, y similares), afecciones cardíacas (disfunción e infarto del miocardio), afecciones gastrointestinales como un resultado de sus acciones antisecretoras y antiinflamatorias (úlceras gástricas y duodenales, reflujo gastro-esofágico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, intestino irritable, incontinencia fecal, y similares), afecciones del sistema urogenital (cistitis, metritis, síndrome premenstrual, inflamaciones prostáticas, incontinencia urinaria, trastornos genitales) y afección en el sistema cutáneo (urticaria, picazón), artritis y otras afecciones reumáticas, conjuntivitis y otras inflamaciones oculares, sialorrea, secreción, inflamación, trastornos del sueño y del ritmo cíclico, convulsiones, trastornos de la secreción del hipotálamo-hipofisis, estados depresivos, trastornos de la circulación cerebral, trastornos del sistema inmunitario, afecciones alérgicas.

14.- Immetridina o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada porque es como un agente psicotrópico, hipnótico, regulador del sueño y/o adyuvante de anestesia.

5 15.- Immetridina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada porque es para la prevención o tratamiento de síntomas de abstinencia, síntomas de retiro, y dependencia de fármacos, agonistas del receptor
10 de benzodiacepina y/o alcohol.

 16.- Las combinaciones caracterizadas porque comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de immetridina así sus formas solevantadas, incluyendo hidratadas, y formas polimórficas de las sales y/o formas polimórficas de las
15 formas solvatadas (incluyendo hidratadas) con un modulador positivo GABA-A.

51

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas de immetridina, en particular sus
5 nuevas sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de dioxalato, así como sus usos terapéuticos y nuevos procedimientos de preparación.

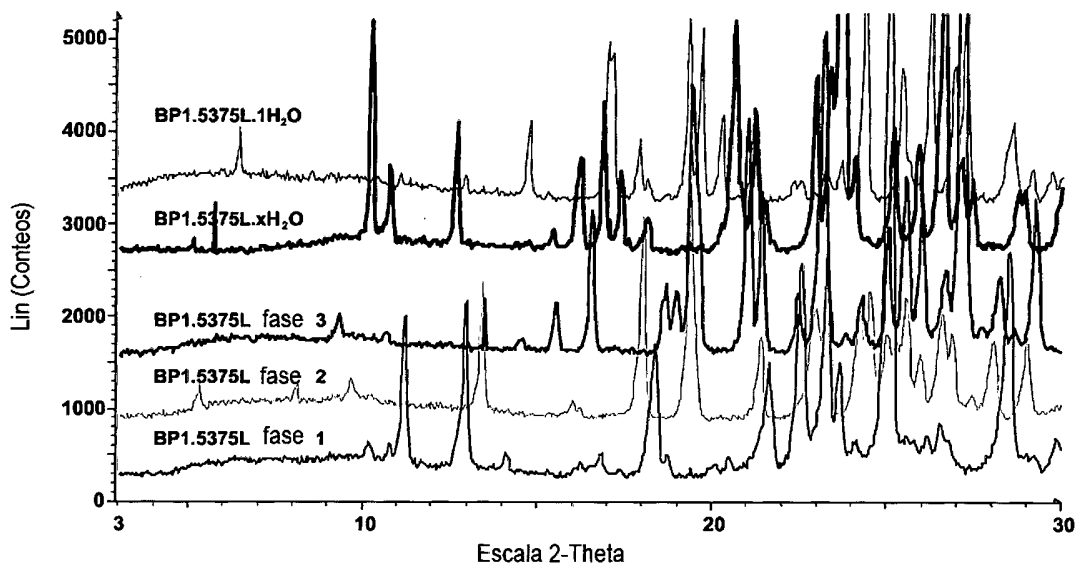
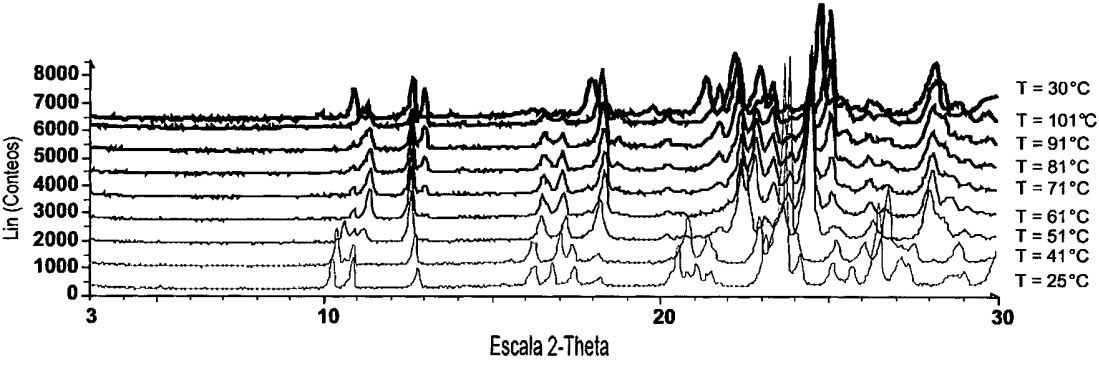


FIG.1



2/2

FIG.2

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4439 C07D401/06 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WIJTMANS M. ET AL.: "Immethridine and methimepip: new, potent and highly selective H3 agonists as innovative tools to study the H3 receptor" 15TH NOORDWIJKERHOUT-CAMERINO SYMPOSIUM, MAY 2005, NOORDWIJKERHOUT, 2005, XP002546553 Netherlands Retrieved from the Internet: URL: http://www.few.vu.nl/~wijtmans/Poster_Immethdirine.pdf cited in the application compound 2: immethridine dihydrobromide left-hand column right-hand column -/-	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2010

Date of mailing of the international search report

04/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/056824

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CELANIRE S. ET AL.: "Pharmacological characterization and in vitro ADME properties of Immethridine, a potent highly selective histamine H3-receptor agonist" XXXVTH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN HISTAMINE RESEARCH SOCIETY, DELPHI, GREECE; XP002546554 Delphi - Greece Retrieved from the Internet: URL: http://conferences.med.uoa.gr/ehrs-06/BODY/SCIENTIFIC%20PROGRAMME/EHRS_Delphi_Greece_2006_ABSTRACT_BOOK.pdf cited in the application the whole document	1-16
X	US 6 465 486 B1 (BAXTER ELLEN W [US] ET AL) 15 October 2002 (2002-10-15) cited in the application column 8, lines 46-55 claim 1	1-16
X	FUMIKAZU YOKOYAMA ET AL: "Anxiolytic-like profiles of histamine H3 receptor agonists in animal models of anxiety: a comparative study with antidepressants and benzodiazepine anxiolytic" PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 205, no. 2, 9 April 2009 (2009-04-09), pages 177-187, XP019702403 ISSN: 1432-2072 * abstract	1-16
X	LAMBERTY YVES ET AL: "H3 agonist imipramine markedly reduces cortical histamine release, but only weakly promotes sleep in the rat." PHARMACOLOGICAL RESEARCH : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN PHARMACOLOGICAL SOCIETY AUG 2003, vol. 48, no. 2, August 2003 (2003-08), pages 193-198, XP002546557 ISSN: 1043-6618 * abstract	1-16
X	MORINI G ET AL: "Agonists for the histamine H3-receptor differ in their gastroprotective activity in the rat" INFLAMMATION RESEARCH 2002 CH, vol. 51, no. SUPPL.1, 2002, pages S75-S76, XP002546558 ISSN: 1023-3830 the whole document	1-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056824

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KITBUNNADAJ RUENGWIT ET AL: "Identification of 4-(1H-imidazol-4(5)-ylmethyl)pyridine (immethridine) as a novel, potent, and highly selective histamine H(3) receptor agonist." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 6 MAY 2004, vol. 47, no. 10, 6 May 2004 (2004-05-06), pages 2414-2417, XP002546555 ISSN: 0022-2623 * abstract compound 1C	1-16
A	WIJTMANS MAIKEL ET AL: "Histamine H3 receptor ligands break ground in a remarkable plethora of therapeutic areas." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS JUL 2007, vol. 16, no. 7, July 2007 (2007-07), pages 967-985, XP002546556 ISSN: 1744-7658 * abstract the whole document compound 8	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056824

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6465486	B1	15-10-2002	NONE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) BIOPROJET	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09305456.7	(32) Fecha 19/05/2009	(33) País EP	(72) Inventor(es) MARE CAPET Y OTROS	
				(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 19/12/2011			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 25/11/2011	
	Fecha de presentación de la solicitud: 18/12/2011			N° publicación: WO 2010/133598 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/056824					
(54) Título: NUEVAS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE 4-(1H-IMIDAZOL-4-ILMETIL)PIRIDINA Y SUS USOS TERAPEUTICOS					

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas de imetridina, en particular sus nuevas sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de dioxalato, así como sus usos terapéuticos y nuevos procedimientos de preparación.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

59

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114147

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable. _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165436-00000-0000

Fecha: 2011-12-01 11:42:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

COLO: 18951-841-001-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 23 de 2011 - 16:30:26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 103517

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2011 - 17:08:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629962	21/10/2011	39.126.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165436- -00000-0000

Fecha: 2011-12-01 11:42:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

COLO 18901 - 841 - 001 - 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 21 de 2011 - 17:08:11



No. 11-165436- -00000-0000

Fecha: 2011-12-01 11:42:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE(IYII) Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐