

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____

USO DE SALES DE 3-CARBOXYI-N-ETIL-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINO

EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY

DOMICILIO _____

RIGA, LETONIA

74. APODERADO _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



radicación

No. 13-253399- -00000-0000

Fecha: 2013-10-25 10:53:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 26

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PC/EP2012/057806	Fecha 2012/04/27
	Publicación Internacional No.	WO 2012/146736 A8	Fecha 2012/11/01
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	USO DE SALES DE 3-CARBOXI-N-ETIL-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINIO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/197, A61K 031/205, A61K 031/513, A61K 031/616, A61P 009/000, C07C 055/010, C07C 057/015, C07C 069/086, C07C 227/018, C07C 229/012, C07D 239/557		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	53, Krustpils street, LV-1057 Riga, Letonia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Riga	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Letonia	Letonia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. KALVINS	Ivars	Letón
	2. LIEPINS	Edgars	Letón
	3. LOZA	Einars	Letón
	4. DAMBROVA	Maija	Letón
	5. STONANS	Ilmars	Letón
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Letonia		Ikškile
	2. Letonia		Riga
	3. Letonia		Jurmala
	4. Letonia		Riga
	5. Letonia		Riga
	DIRECCIÓN		
	25, Libiesu street, LV-5050 Ikškile, Letonia		
	192-31, Brivibas street, LV-1012 Riga, Letonia		
	17-65, Rezeknes pulka street, LV-2010 Jurmala, Letonia		
	15-7, A. Grina Boulevard, LV-1002 Riga, Letonia		
	53, Krustpils Street, LV-1057 Riga, Letonia		
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. EUROPA		EP	11163839.1	2011/04/27
2. EUROPA		EP	11163841.7	2011/04/27
3. EUROPA		EP	11163840.9	2011/04/27
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-106847	Fecha: 2013/10/22	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TPA23055 CSU</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 11 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 9 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. LOLA		Daina	Letona	
7. KUKA		Janis	Letón	
8. PUGOVICS		Osvalds	Letón	
9. VILSKERSTS		Reinis	Letón	
10. GRINBERGA		Solveiga	Letón	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. 81-5, Bikernieku street, LV-1039 Riga, Letonia		Riga		Letonia
7. 5.40, K. Helmana street, LV-3004 Jelgava, Letonia		Jelgava		Letonia
8. 10-35, Ilmajas, LV-1004 Riga, Letonia		Riga		Letonia
9. 32-11, Veldres street, LV-1064 Riga, Letonia		Riga		Letonia
10. 7/3-50, Dienvidu street, LV-2169 Salaspils, Letonia		Salaspils		Letonia
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4. EUROPA		EP	11163872.2	2011/04/27
5. EUROPA		EP	11163871.4	2011/04/27

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2012/146736 A8

(43) International Publication Date
1 November 2012 (01.11.2012)

(51) International Patent Classification:

C07C 55/10 (2006.01) A61K 31/616 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01) A61K 31/205 (2006.01)
C07C 69/86 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 239/557 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/057806

(22) International Filing Date:

27 April 2012 (27.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11163839.1	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163841.7	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163840.9	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163872.2	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163871.4	27 April 2011 (27.04.2011)	EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY [LV/LV];
53, Krustpils street, LV-1057 Riga (LV).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KALVINS, Ivars** [LV/LV]; 25, Libiesu street, LV-5050 Ikskile (LV). **LIEPINS, Edgars** [LV/LV]; 192-31, Brivibas street, LV-1012 Riga (LV). **LOZA, Einars** [LV/LV]; 17-65, Rezeknes pulka street, LV-2010 Jurmala (LV). **DAMBROVA, Maija** [LV/LV]; 15-7, A. Grina boulevard, LV-1002 Riga (LV). **STONANS, Ilmars** [LV/LV]; 53, Krustpils street, LV-1057 Riga (LV). **LOLA, Daina** [LV/LV]; 81-5, Bikernieku street, LV-1039 Riga (LV). **KUKA, Janis** [LV/LV]; 5-40, K. Helmana street, LV-3004 Jelgava (LV). **PUGOVICS, Osvalds** [LV/LV]; 10-35, Ilmajas, LV-1004 Riga (LV). **VILSKERSTS, Reinis** [LV/LV]; 32-11,

Veldres street, LV-1064 Riga (LV). **GRINBERGA, Solveiga** [LV/LV]; 7/3-50, Dienvidu street, LV-2169 Salaspils (LV).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))
— with amended claims (Art. 19(1))

(48) Date of publication of this corrected version:

28 March 2013

(15) Information about Correction:

see Notice of 28 March 2013



WO 2012/146736 A8

(54) Title: USE OF 3-CARBOXY-N-ETHYL-N,N-DIMETHYLPROPAN-1-AMINIUM SALTS IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

(57) Abstract: Salts of 3-carboxy-N-ethyl-N,N-dimethylpropan-1-aminium, method of preparation thereof and use in the treatment of cardiovascular disease.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2012/146736 A4

(43) International Publication Date
1 November 2012 (01.11.2012)

(51) International Patent Classification:

C07C 55/10 (2006.01) A61K 31/616 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01) A61K 31/205 (2006.01)
C07C 69/86 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 239/557 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/057806

(22) International Filing Date:

27 April 2012 (27.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11163839.1	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163841.7	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163840.9	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163872.2	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163871.4	27 April 2011 (27.04.2011)	EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY [LV/LV];
53, Krustpils street, LV-1057 Riga (LV).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KALVINS, Ivars** [LV/LV]; 25, Libiesu street, LV-5050 Ikskile (LV). **LIEPINS, Edgars** [LV/LV]; 192-31, Brivibas street, LV-1012 Riga (LV). **LOZA, Einars** [LV/LV]; 17-65, Rezeknes pulka street, LV-2010 Jurmala (LV). **DOMBROVA, Maija** [LV/LV]; 15-7, A. Grina boulevard, LV-1002 Riga (LV). **STONANS, Ilmars** [LV/LV]; 53, Krustpils street, LV-1057 Riga (LV). **LOLA, Daina** [LV/LV]; 81-5, Bikernieku street, LV-1039 Riga (LV). **KUKA, Janis** [LV/LV]; 5-40, K. Helmana street, LV-3004 Jelgava (LV).

PUGOVICS, Osvalds [LV/LV]; 10-35, Ilmajas, LV-1004 Riga (LV). **VILSKERSTS, Reinis** [LV/LV]; 32-11, Veldres street, LV-1064 Riga (LV). **GRINBERGA, Solveiga** [LV/LV]; 7/3-50, Dienvidu street, LV-2169 Salaspils (LV).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

— with amended claims (Art. 19(1))

Date of publication of the amended claims: 31 January 2013

(54) Title: USE OF 3-CARBOXY-N-ETHYL-N,N-DIMETHYLPROPAN-1-AMINIUM SALTS IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

(57) Abstract: Salts of 3-carboxy-N-ethyl-N,N-dimethylpropan-1-aminium, method of preparation thereof and use in the treatment of cardiovascular disease.



WO 2012/146736 A4

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

(19) World Intellectual Property
Organization

International Bureau

(43) International Publication Date
1 November 2012 (01.11.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/146736 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 55/10 (2006.01) A61K 31/616 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01) A61K 31/205 (2006.01)
C07C 69/86 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 239/557 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/057806

(22) International Filing Date:

27 April 2012 (27.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11163839.1	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163841.7	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163840.9	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163872.2	27 April 2011 (27.04.2011)	EP
11163871.4	27 April 2011 (27.04.2011)	EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY [LV/LV];
53, Krustpils street, LV-1057 Riga (LV).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **STONANS, Ilmars**
[LV/LV]; 53, Krustpils street, LV-1057 Riga (LV).
KALVINS, Ivars [LV/LV]; Aizkraukles street 21, LV-
1006 Riga (LV). **DOMBROVA, Maija** [LV/LV]; 21,
Aizkraukles street, LV-1006 Riga (LV). **LIEPINS, Edgars**
[LV/LV]; 21 Aizkraukles street, LV-1006 Riga (LV).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: USE OF 3-CARBOXY-N-ETHYL-N,N-DIMETHYLPROPAN-1-AMINIUM SALTS IN THE TREATMENT OF CAR-
DIOVASCULAR DISEASE

(57) Abstract: Salts of 3-carboxy-N-ethyl-N,N-dimethylpropan-1-aminium, method of preparation thereof and use in the treatment
of cardiovascular disease.

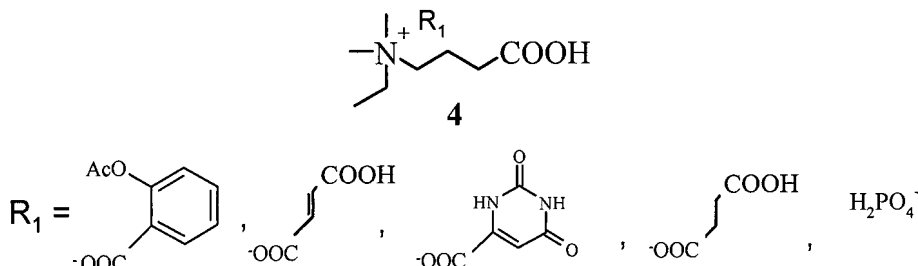
WO 2012/146736 A1

DESCRIPCIÓN

USO DE SALES DE 3-CARBOXI-N-ETIL-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINIO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio, y a un método de preparación de las mismas (compuesto de fórmula 4)



La presente invención también se refiere al uso de sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio en el tratamiento de enfermedad cardiovascular.

Técnica anterior

Las enfermedades cardiovasculares (CVD) son un grupo de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos.

Se estima que 16,7 millones (o el 29,2% de las muertes globales totales) resultan de diversas formas de enfermedad cardiovascular (CVD).

El infarto de miocardio (ataque al corazón) es un resultado grave de arteriopatía coronaria. El infarto de miocardio (MI) es la necrosis irreversible de músculo cardíaco como consecuencia de isquemia prolongada. Un ataque al corazón o infarto de miocardio es una urgencia médica en la que el suministro de sangre al corazón se ve repentina y gravemente reducido o cortado, provocando que el músculo muera debido a falta de oxígeno. Más de 1,1 millones de personas experimentan un ataque al corazón (infarto de miocardio) cada año, y para muchos de ellos, el ataque al corazón es el primer síntoma de arteriopatía coronaria. Un ataque al corazón puede ser lo bastante intenso como para provocar la muerte o puede ser asintomático.

Hasta una de cada cinco personas sólo tienen síntomas leves o no tienen síntomas en absoluto, y puede que el ataque al corazón sólo se descubra mediante electrocardiografía rutinaria realizada algún tiempo después.

Un ataque al corazón (infarto de miocardio) está provocado habitualmente por un coágulo sanguíneo que bloquea una arteria del corazón. Con frecuencia la arteria ya se ha estrechado por depósitos grasos sobre sus paredes. Estos depósitos pueden rasgarse o romperse, reduciendo el flujo sanguíneo y liberando sustancias que hacen que las plaquetas de la sangre se vuelvan adherentes y sea más probable que

formen coágulos. Algunas veces se forma un coágulo dentro del propio corazón, después se rompe y se queda atascado en una arteria que alimenta el corazón. Un espasmo en una de estas arterias provoca que se detenga el flujo sanguíneo.

En primer lugar se caracterizó la γ -butirotetaina, a partir de la cual el organismo de mamíferos sintetiza carnitina, como una sustancia tóxica que acelera la respiración, provoca salivación y lacrimación, dilatación de las pupilas, vasoconstricción y parada cardíaca en la diástole LINNEWEH, W. Gamma-Butyrobetain, Crotonbetain und Carnitin im tierischen Stoffwechsel. *Hoppe-Seilers Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1929, vol. 181, págs. 42-53. Mientras tanto, en artículos posteriores otros autores determinaron que la γ -butirotetaina tiene una toxicidad extremadamente baja (DL50>7000 mg/kg, s.c.) ROTZSCH, W. Iher die Toxizitat des Carnitins und einiger verwandter Stoffe. *Acta biol. med. germ*. 1959, vol. 3, págs. 28-36.

En la bibliografía faltan datos sobre los efectos cardiovasculares de γ -butirotetaina no sustituida, aunque HOSEIN, E.A. Pharmacological actions of γ -butyrobetaine. *Nature*. 1959, vol. 183, págs. 328-329, notificaron que la γ -butirotetaina es una sustancia similar a acetilcolina con una acción prolongada. Sin embargo, más tarde los mismos autores notificaron que por un error en los experimentos implicados, en vez de la γ -butirotetaina, es el éster metílico el que de hecho presenta propiedades colinérgicas. Al contrario que anteriormente, la γ -butirotetaina se caracterizó como una sustancia farmacológicamente inerte HOSEIN, E.A. Isolation and probable functions of betaine esters in brain metabolism. *Nature*. 1960, vol. 187, págs. 321-322.

Se dan a conocer compuestos estructuralmente relacionados con sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio en:

- En el documento GB 1238868 A 14/07/1971 se dieron a conocer betaínas, tales como butanoato de 4-trimetilamonio, usadas para polímeros. Sin embargo, no se presentó ninguna propiedad farmacológica de estas betaínas;
- En el documento US 5973026 A (XEROX CORP) 26/10/1999 se dieron a conocer butanoato de 4-trimetilamonio y propionato de 3-[dietil(metil)amonio] para su uso para composiciones de tinta;
- LLOYD ANDREW, *et al.* A comparison of glycine, sarcosine, N,N-dimethylglycine, glycinebetaine and N-modified betaines as liposome cryoprotectants. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 1992, vol. 44, n.º 6, págs. 507-511 dieron a conocer acetato de 2-[etil(dimetil)amonio] usado como crioprotector para liposomas;
- DAVID B., THOMAS, *et al.* Synthesis, Characterization, and Aqueous Solution Behavior of Electrolyte- and pH-Responsive Carboxibetaine-Containing Cyclocopolymers. *Macromolecules*. 2003, vol. 36, n.º 26, págs. 9710-9715 dan a conocer butanoato de 4-[dialil(metil)amonio] y su síntesis a partir de N,N-dialil-N-metilaminio y 4-bromobutanoato de etilo. El ácido libre se obtiene a partir del éster en

una segunda etapa usando resina de intercambio iónico Amberlite. El producto se usa como producto intermedio para sintetizar polímeros;

- *Prelog V.* 1930, vol. 2, págs. 712-722 dio a conocer la síntesis de butanoato de 4-trimetilamonio a partir de butanoato de 4-dimetilamonio y yoduro de metilo;

- Se describió butanoato de 4-trimetilamonio y su síntesis a partir de trimetilamina y 4-bromobutanoato de etilo en el documento JP 2009096766 A (KONAN GAKUEN) 07/05/2009. El ácido libre se obtiene a partir del éster en una segunda etapa usando resina de intercambio iónico Amberlite;

- En el documento WO 2008/055843 A (KALVINSH IVARS; CHERNOBROVIJS ALEKSANDRS; VARACHEVA LARISA; PUGOVICH OSVALDS) 15/05/2008 se describió butanoato de 4-trimetilamonio y su síntesis, que comenzaba a partir del éster correspondiente y usando una disolución de KOH;

- En el documento CA 2508094 A (VIVIER CANADA INC) 20/11/2006 se dieron a conocer betaínas, tales como butanoato de 4-trimetilamonio, para su uso como medicamento para acelerar la síntesis de colágeno;

- En el documento US 5965615 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD; VALSTS ZINATNISK A IESTADE BEZP) 12/10/1999 se dio a conocer butanoato de 4-trimetilamonio como medicamento para el tratamiento de trastorno metabólico de miocardio, el mismo compuesto se dio a conocer en el documento US 2007191381 A (CONCERT PHARMACEUTICALS INC) 16/08/2007 para el tratamiento de infarto de miocardio.

Propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) dihidratado se conoce como compuesto con propiedades cardioprotectoras (conociéndose esta sustancia con su denominación común internacional de meldonio). El propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) se da a conocer en el documento US 4481218 (INST ORGANICHESKOGO SINTEZA) 06/11/1984 así como en el documento US 4451485 A (INSTITU ORCH SINTEZA AKADEMII) 29/05/1984.

Se sabe bien que el propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) como dihidrato se usa ampliamente para controlar la razón de concentración de carnitina y gamma-butirotbetaína y por consiguiente la velocidad de beta-oxidación de ácidos grasos en el organismo DAMBROVA M., LIEPINSH E., KALVINSH I. I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends in Cardiovascular Medicine*,. 2002, vol. 12, n.º 6, págs. 275-279.

Debido a estas propiedades, el meldonio se aplica ampliamente en medicina como fármaco antiisquémico, protector frente al estrés y cardioprotector en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y otras patologías que implican isquemia tisular KARPOV R.S., KOSHELSKAYA O.A., VRUBLEVSKY A.V., SOKOLOV A.A., TEPLYAKOV A.T., SKARDA I., DZERVE V., KLINTSARE D., VITOLS A., KALNINS U., KALVINSH I., MATVEYA L., URBANE D. Clinical Efficacy and Safety of

Mildronate in Patients With Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2000, n.º 6, págs. 69-74. En el tratamiento de enfermedades cardiovasculares el mecanismo de acción de propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) se basa en la limitación de la tasa de biosíntesis de carnitina y la limitación de

5 transporte de ácidos grasos de cadena larga relacionado a través de membranas mitocondriales SIMKHOVICH B.Z., SHUTENKO Z.V., MEIRENA D.V., KHAGI K.B., MEZHAPUKE R.J., MOLODCHINA T.N., KALVINS I.J., LUKEVICS E.

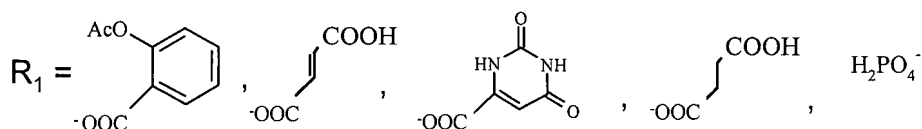
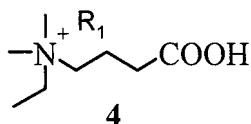
3-(2,2,2,-Trimethylhydrazinium)propionate (THP) – a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. *Biochemical Pharmacology*. 10 1988, vol. 37, págs. 195-202., KIRIMOTO T., ASAKA N., NAKANO M., TAJIMA K., MIYAKE H., MATSUURA N. Beneficial effects of MET-88, a γ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*. 2000, vol. 395, n.º 3, págs. 217-224.

Sumario de invención

15 Se conocía que dihidrato de meldonio tiene efecto cardioprotector; sin embargo no hay ningún dato de que la propia γ -butirobetaina tenga un efecto protector pronunciado. En la patente EP 0845986 B (KALVINSH IVARS, VEVERIS MARIS) 02/04/2003 se da a conocer una composición farmacéutica de dihidrato de meldonio y γ -butirobetaina para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un efecto cardioprotector pronunciado.

El objeto mencionado anteriormente se alcanza proporcionando nuevos compuestos de sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (compuesto de fórmula 4), que tienen una estructura similar a meldonio o γ -butirobetaina.

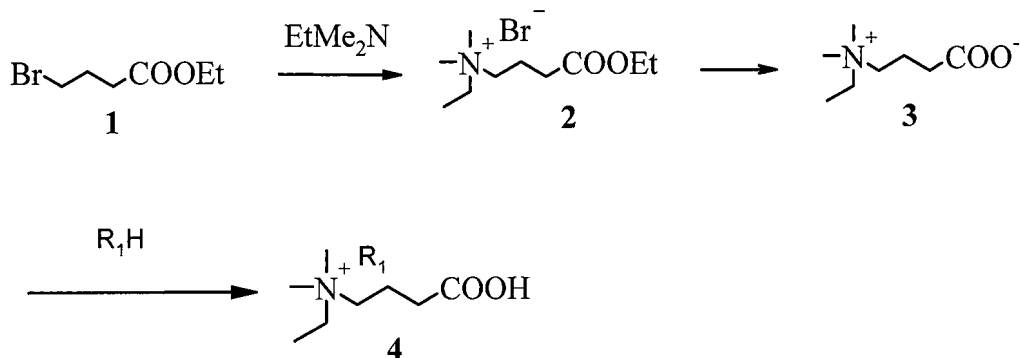


De manera sorprendente, las sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio presentan un efecto cardioprotector pronunciado y son más eficaces que dihidrato de

30 meldonio en modelos de infarto de miocardio *in vivo*, debido a esta propiedad pueden usarse las sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio en medicina. Las sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio pueden usarse como disolución para inyección.

35 El siguiente objeto de la presente invención es un método de preparación de dicho compuesto de fórmula 4.

Se da a conocer un procedimiento, que puede usarse con el fin de preparar compuestos objetivo de sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio de fórmula 4, véase el siguiente esquema.



5

El procedimiento para preparar sal de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio de fórmula 4 implica las siguientes etapas de procedimiento:

- a) añadir N,N-dimetiletilamina a 4-bromobutanoato de etilo (1) en un disolvente apropiado para obtener bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio (2);
- b) hacer pasar bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio (2) a través de una columna de resina de intercambio iónico para obtener butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3);
- c) añadir un ácido que se selecciona de ácido 2-(acetiloxi)benzoico (4 a) o ácido (E)-butenodioico (4 b) o ácido succínico (4 c) o ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico monohidratado (4 d) o ácido fosfórico (4 e) a butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3) en un disolvente apropiado para obtener una sal de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (4).

20

Descripción de realizaciones

La presente invención se describirá con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

25 Preparación de bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio (2)

Procedimiento A

A una disolución de 4-bromobutanoato de etilo (1) (20,0 g, 102,5 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se le añadió N,N-dimetiletilamina (15 ml, 139 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó la mezcla de reacción, se trituró el residuo con acetona (50 ml), se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 26,051 g (94,8%) del bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio. CL-EM (ESI⁺, *m/z*): [M-Br]⁺ 188, pureza del 98,9%.

¹H-RMN (CDCl₃, HMDSO) δ: 1,26 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); 1,44 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); 2,00-2,11 (m, 2H); 2,52 (t, *J*=6,6 Hz, 2H); 3,40 (s, 6H); 3,64-3,73 (m, 2H); 3,69 (q, *J*=7,4 Hz, 2H); 4,14 (q, *J*=7,2 Hz, 2H).

35

Procedimiento B

A una disolución de 4-bromobutanoato de etilo (1) (19,5 g, 100 mmol) en acetona (70 ml) se le añadió N,N-dimetiletilamina (15 ml, 139 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró la mezcla de reacción; se lavó el material sólido con una acetona, éter y se secó para proporcionar 24,19 g (90,2%) del compuesto del título 2. Se evaporó el filtrado; se trituró el residuo (2,147 g) con éter y se secó para dar un lote adicional (0,962 g, 3,6%) del producto 2 de la misma calidad que la porción principal. La evaporación de los lavados con éter permitió recuperar 0,956 g (4,9 mmol, 4,9%) del material de partida 1. Bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio: CL-EM (ESI⁺, *m/z*): [M-Br]⁺ 188, pureza del 98,4%.

¹H-RMN (CDCl₃, HMDSO) δ: 1,26 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); 1,44 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); 2,00-2,11 (m, 2H); 2,52 (t, *J*=6,6 Hz, 2H); 3,40 (s, 6H); 3,64-3,73 (m, 2H); 3,69 (q, *J*=7,4 Hz, 2H); 4,14 (q, *J*=7,2 Hz, 2H).

Preparación de butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3)

Se hizo pasar una disolución de bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio (2) (12,00 g, 44,7 mmol) en agua (10 ml) a través de una columna de resina de intercambio iónico Amberlite® IRA-410 (OH) (250 ml) eluyendo lentamente (cerca de 10 gotas/min.) con etanol (control mediante CCF). Se evaporó el eluato y se disolvió el residuo (12 g) en agua (50 ml). A esta disolución se le añadió resina de intercambio iónico DOWEX® 50WX8 (5 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite (1 cm) y se evaporó el eluato. Se secó el residuo mediante azeotropo con isopropanol, acetonitrilo y acetona. Se trituró el sólido obtenido con acetona (10 ml) y se mantuvo la mezcla a 0°C durante 2 h. Se filtró el precipitado y se secó a vacío sobre P₂O₅ para dar 4,65 g (65%) del butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3).

(DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1,24 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 1,66-1,76 (m, 2H); 1,81 (t, *J*=6,4 Hz, 2H); 2,95 (s, 6H); 3,16-3,23 (m, 2H); 3,29 (q, *J*=7,3 Hz, 2H). CL-EM (ESI⁺, *m/z*): 160 [M+H]⁺.

Análisis calculado para C₈H₁₇NO₂ · 1,55 H₂O: C 51,34; H 10,82; N 7,48.

Hallado: C 51,36, H 11,40, N 7,34.

Preparación de 2-(acetiloxi)benzoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (4 a)

Se preparó 2-(acetiloxi)benzoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio en forma de una mezcla en agua. Por tanto, se colocaron cerca del 90% de butanoato de 4-[etil-(dimetil)amonio] (3) (2,20 g, 12,44 mmol) y ácido 2-(acetiloxi)-benzoico (2,266 g, 12,57 mmol) en un matraz aforado y se diluyeron con agua hasta 100 ml.

Se disolvió el contenido de la mezcla mediante calentamiento y se precipitó mediante

disminución de la temperatura. Según ^1H -RMN, el material sólido precipitado consiste en ácido 2-(acetiloxi)-benzoico casi puro.

Preparación de (2E)-3-carboxiacrilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (4 b)

A una disolución de butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3) (2,0 g, 12,56 mmol) en etanol anh. (10 ml) se le añadió una disolución caliente (60°C) de ácido (E)-butenodioico (1,46 g, 12,56 mmol) en etanol (50 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se filtraron los cristales precipitados y se secaron sobre P_2O_5 para dar 2,98 g (85%) del (2E)-3-carboxiacrilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio. p.f. 122-123°C.

^1H -RMN (D_2O , DSS) δ : 1,36 (tt, $J=1,9$, 7,3 Hz, 3H); 2,06 (m, 2H); 2,49 (t, $J=7,1$ Hz, 2H); 3,06 (s, 6H); 3,31 (m, 2H); 3,40 (q, $J=7,3$ Hz, 2H); 6,75 (s, 1,9H, $\text{CH}=\text{CH}$). CL-EM ESI $^+$ (m/z): 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Ensayos de valoración: contenido en agua (Fisher) del 0,13%, contenido en betaína (HClO_4) del 93,0%, contenido en ácido (E)-butenodioico del 46,1%.

Análisis calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot 1,2 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (46,7%): C 51,50, H 7,36, N 4,69.

Hallado: C 51,52, H 7,35, N 4,61.

Preparación de 3-carboxipropanoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (4 c)

Se preparó 3-carboxipropanoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio en forma de una disolución en agua. Por tanto, se colocaron cerca del 90% de butanoato de 4-[etil-(dimetil)amonio] (3) (2,20 g, 12,44 mmol) y ácido succínico (1,49 g, 12,62 mmol) en un matraz aforado y se disolvieron y diluyeron con agua hasta 100 ml.

Preparación de 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (4 d)

A una disolución de butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3) (2,0 g, 12,56 mmol) en isopropanol (100 ml) se le añadió ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico monohidratado (2,187 g, 12,56 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo hasta que se disolvió todo el ácido carboxílico. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con isopropanol (5 ml) y dietil éter (20 ml) y se secaron sobre P_2O_5 para dar 3,238 g (97,4%) del 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio. p.f. 150,7°C.

^1H -RMN (D_2O , DSS) δ : 1,36 (tt, $J=2,0$, 7,3 Hz, 3H); 2,05 (m, 2H); 2,47 (t, $J=7,0$ Hz, 2H); 3,07 (s, 6H); 3,31 (m, 2H); 3,41 (q, $J=7,3$ Hz, 2H); 6,20 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$).

CL-EM ESI $^+$ (m/z): 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis calculado para $C_8H_{17}NO_2 \cdot C_5H_4N_2O_4$ (49,5%): C 49,52, H 6,71, N 13,33.

Hallado: C 49,59, H 6,69, N 13,26.

Preparación de dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (4 e)

A una disolución de butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio] (3) (6,4 g, 40 mmol) en agua (10 ml) se le añadió una disolución al 85% de H_3PO_4 ac. (4,73 g, 40 mmol) en acetona (10 ml) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 10 min. Se evaporó la mezcla de reacción y se secó mediante azeotropo varias veces con acetona mediante evaporador rotatorio a 45°C. Se secó la sustancia cristalina blanca obtenida sobre P_2O_5 para dar 9,82 g (95%) del dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio. p.f. 110-135°C.

^1H -RMN (D_2O , DSS) δ : 1,36 (tt, $J=1,8$, 7,3 Hz, 3H); 2,06 (m, 2H); 2,50 (t, $J=7,0$ Hz, 2H); 3,06 (s, 6H); 3,32 (m, 2H); 3,41 (q, $J=7,3$ Hz, 2H). CL-EM ESI⁺ (m/z): 160 [M+H]⁺. Ensayos de valoración: contenido en agua (Fisher) del 0,356%, contenido en betaína ($HClO_4$) del 95,682%.

Análisis calculado para $C_8H_{17}NO_2 \cdot 0,052 H_2O$ (0,356%) $\cdot 1,07 H_3PO_4$ (39,6%): C 36,26; H 7,73; N 5,29.

Hallado: C 36,20, H 7,72, N 5,11.

Se aumentó la pureza del dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio obtenido mediante cristalización en metanol. Por tanto, se cristalizó el dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (6,9 g) en metanol (40 ml) para proporcionar 5,326 g (77%) del dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio purificado con un p.f. de 139°C.

Calculado para $C_8H_{17}NO_2 \cdot H_3PO_4$ (38,1%): C 37,36; H 7,84; N 5,45.

Hallado: C 37,52, H 7,85, N 5,39

Actividad cardioprotectora

Se alojaron cincuenta ratas Wistar macho, de 10 semanas de edad, que pesaban 200-250 g, en condiciones convencionales (21-23°C, ciclo de luz-oscuridad de 12 h) con acceso ilimitado a alimentos (dieta R3, Lactamin AB, Suecia) y agua.

Se adaptaron las ratas a condiciones locales durante dos semanas antes del inicio del tratamiento. Se administraron v.o. dihidrato de meldonio a una dosis de 20 mg/kg, gamma-butirotbetaína a una dosis de 20 mg/kg y sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio a una dosis de 20 mg/kg diariamente durante 8 semanas. Las ratas de control recibieron agua.

Estudio de infarto cardiaco en ratas aisladas

Se realizó el experimento de corazón con ratas aisladas esencialmente tal como se describió anteriormente (Liepinsh et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 48(6):314-

9). Se extirparon los corazones veinticuatro horas tras la última administración de fármaco y se sometieron a perfusión retrógrada a través de la aorta a una presión constante con tampón de Krebs-Henseleit oxigenado a 37°C. Se registraron continuamente la frecuencia cardiaca, la presión diastólica terminal de ventrículo izquierdo y la presión desarrollada de ventrículo izquierdo. Se midió el flujo coronario usando un detector de flujo por ultrasonidos (HSE) y el sistema PowerLab 8/30 de ADInstruments. Se sometieron los corazones a perfusión durante 20 min. para estabilizar las funciones hemodinámicas y después se realizó una oclusión durante 60 min. apretando hilos a través de un tubo de plástico. Se confirmó la oclusión satisfactoria mediante una disminución del flujo coronario de aproximadamente el 40 por ciento. Se logró la reperfusión liberando los hilos. Al final del periodo de reperfusión de 150 min., se delineó la zona de riesgo con azul de metileno al 0,1%. Entonces se cortaron los corazones transversalmente desde el vértice hasta la base en cinco cortes de 2 mm de grosor y se incubaron en cloruro de trifeniltetrazolio al 1% en tampón fosfato (pH 7,4, 37°C) durante 10 min. para teñir el tejido viable de rojo y el tejido necrótico de blanco. Se realizó un análisis planimétrico informático de fotografías obtenidas con Sony A900 usando el software Image-Pro Plus 6.3 para determinar la zona de riesgo y la zona de necrosis expresadas como % del ventrículo izquierdo. Entonces se usaron los valores obtenidos para calcular el tamaño de infarto (IS) como % de zona de riesgo según la fórmula:

$$\text{Tamaño de infarto} = \text{Zona de necrosis} / \text{Zona de riesgo} \times 100\%.$$

Efectos sobre el modelo de infarto cardiaco en ratas aisladas

Se investigó el efecto antiinfarto de las sustancias examinadas en un modelo de infarto cardiaco en ratas aisladas. Durante la oclusión de la arteria coronaria izquierda, se disminuyó el flujo coronario en todos los grupos experimentales en un 40% (desde 11 ml/min. hasta 7 ml/min.). Además, se observó una disminución de la presión desarrollada de ventrículo izquierdo del 50%. La frecuencia cardiaca durante el periodo de oclusión no cambió significativamente. En la fase de reperfusión, se recuperaron valores de $\pm dp/dt$, presión desarrollada de ventrículo izquierdo, hasta aproximadamente el 80% del nivel de control. No hubo diferencias significativas entre los grupos de control y de tratamiento.

Los efectos de dihidrato de meldonio (20 mg/kg), gamma-butirotetrazina (20 mg/kg) y sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio (20 mg/kg) tras 2 semanas de tratamiento sobre el tamaño de infarto en el experimento de infarto cardiaco en ratas aisladas se presentan en la tabla 1, tabla 2, tabla 3, tabla 4, tabla 5 y tabla 6.

Tabla 1

Efectos de dihidrato de meldonio, gamma-butirotetrazina y 2-(acetiloxi)benzoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio sobre el tamaño de infarto

	Tamaño de infarto, % de control
Control	100,0 ±5,9
Dihidrato de meldonio 20 mg/kg	117,9 ±7,9
Gamma-butirotetaina 20 mg/kg	87,6 ±11,4
2-(acetiloxi)benzoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio 20 mg/kg	61,6 ±6,7*,#,\$

Tabla 2

Efectos de dihidrato de meldonio, gamma-butirotetaina y (2E)-3-carboxiacrilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio sobre el tamaño de infarto

	Tamaño de infarto, % de control
Control	100,0 ±5,9
Dihidrato de meldonio 20 mg/kg	117,9 ±7,9
Gamma-butirotetaina 20 mg/kg	87,6 ±11,4
(2E)-3-carboxiacrilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio 20 mg/kg	46,5 ±7,0*,#,\$

Tabla 3

5 Efectos de dihidrato de meldonio, gamma-butirotetaina y 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio sobre el tamaño de infarto

	Tamaño de infarto, % de control
Control	100,0 ±5,9
Dihidrato de meldonio 20 mg/kg	117,9 ±7,9
Gamma-butirotetaina 20 mg/kg	87,6 ±11,4
2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio 20 mg/kg	60,6 ±6,7*,#,\$

Tabla 4

10 Efectos de dihidrato de meldonio, gamma-butirotetaina y dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio sobre el tamaño de infarto

	Tamaño de infarto, % de control
Control	100,0 ±5,9
Dihidrato de meldonio 20 mg/kg	117,9 ±7,9
Gamma-butirotetaina 20 mg/kg	87,6 ±11,4
dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio 20 mg/kg	56,1 ±4,4*,#,\$

Tabla 5

Efectos de dihidrato de meldonio, gamma-butirobetaina y 3-carboxipropanoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio sobre el tamaño de infarto

	Tamaño de infarto, % de control
Control	100,0 ±5,9
Dihidrato de meldonio 20 mg/kg	117,9 ±7,9
Gamma-butirobetaina 20 mg/kg	87,6 ±11,4
3-carboxipropanoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio 20 mg/kg	62,9 ±4,7*.*,\$

Cada valor en las tablas mencionadas de desde 1-5 representa la media ± e.e.m. de 9-10 animales.

*p<0,05 en comparación con el grupo de control; #p<0,05 en comparación con el grupo de gamma-butirobetaina, \$p<0,05 en comparación con el grupo de dihidrato de meldonio.

Tal como se presenta en las tablas 1-5, el tratamiento con dihidrato de meldonio a una dosis de 20 mg/kg no tuvo ningún efecto terapéutico; gamma-butirobetaina disminuyó el tamaño de infarto en un 12,4%.

2-(Acetiloxi)benzoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio a una dosis de 20 mg/kg disminuyó el tamaño de infarto en un 38,4%.

(2E)-3-Carboxiacrilato de carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio a una dosis de 20 mg/kg disminuyó el tamaño de infarto en un 53,5%.

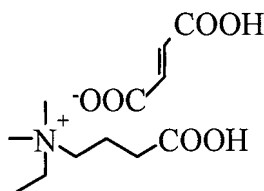
2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio a una dosis de 20 mg/kg disminuyó el tamaño de infarto en un 39,4%.

Dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio a una dosis de 20 mg/kg disminuyó el tamaño de infarto en un 43,9%.

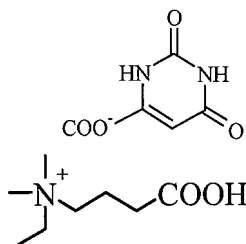
3-Carboxipropanoato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio a una dosis de 20 mg/kg disminuyó el tamaño de infarto en un 37,1%.

REIVINDICACIONES

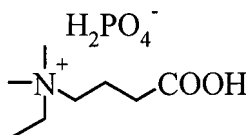
1. (2E)-3-Carboxiacrilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio



2. 2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio



3. Dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio



4. Procedimiento para preparar una sal de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio que comprende:

a. añadir N,N-dimetiletilamina a 4-bromobutanoato de etilo en un disolvente apropiado para obtener bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio;

b. hacer pasar bromuro de 4-etoxi-N-etil-N,N-dimetil-4-oxo-1-butanaminio a través de una columna de resina de intercambio iónico para obtener butanoato de 4-[etil(dimetil)amonio];

c. añadir un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido orótico y ácido fosfórico en un disolvente apropiado para obtener la sal de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio correspondiente.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que en la etapa a) el disolvente apropiado es acetonitrilo o acetona.

6. Sal de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio, seleccionada del grupo que consiste en (2E)-3-carboxiacrilato, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato y dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio, para su uso como medicamento.

7. Uso de sal de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio, seleccionada del grupo que consiste en (2E)-3-carboxiacrilato y 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxilato y dihidrogenofosfato de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

8. Uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad cardiovascular es cardiopatía isquémica.

9. Uso según la reivindicación 8, en el que la cardiopatía isquémica es infarto de miocardio.

Resumen

Sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio, método de preparación de las mismas y uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY

domiciliado (s) 53, Krustpils street, LV-1057 Riga,
en/of LATVIA

19325

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the

nitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,
nunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así
smo, la representante tendrá la facultad para revocar
poder así otorgado en el momento que considere
rtinente. La representante en todo caso podrá ratificar
s actos de agentes oficiosos.

2)
case, desist, cancel, receive, resign and substitute the
power of attorney granted thereto. Likewise, the
representative shall have the faculty of revoking the
power of attorney thus granted at any time it may deem
convenient. The representative may in any case ratify the
acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 16.04.2012.

En/in Riga, LATVIA

Por/by JURIS BUNDULIS, CHAIRMAN OF THE
BOARD

Firma/Signature



Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para **USO DE SALES DE 3-CARBOXI-N-ETIL-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINIO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**
PCT/EP2012/057806

Solicitante :GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY**, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555 y JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No.40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.330 de Cartago (Valle), para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
T.P.A. N° 23.555 del C.S. de la J
C.C. N° 35.456.344

266 MMS\SDC\COLO-19325-841-002-9

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 106847
		Bogotá D.C., Octubre 22 de 2013 - 16:44:17

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	189814192	22/10/2013	17.230.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			<u>\$500.000.00</u>
			=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-253399- -00000-0000
Fecha: 2013-10-25 10:53:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 26

0010: 59325-841-002-9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07C 055/010	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11163839.1	2011/04/27	EP
	11163841.7	2011/04/27	EP
	11163840.9	2011/04/27	EP
	11163872.2	2011/04/27	EP
	11163871.4	2011/04/27	EP
		(72) Inventor(es) IVARS KALVINS Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/27		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/11/01
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/04/27		N° publicación: WO 2012/146736
	No. de solicitud PCT/EP2012/057806		
(54) Titulo: USO DE SALES DE 3-CARBOXI-N-ETIL-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINIO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			

Resumen:

Sales de 3-carboxi-N-etil-N,N-dimetilpropan-1-aminio, método de preparación de las mismas y uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-253399- -00000-0000

Fecha: 2013-10-25 10:53:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 26

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐	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 ☐