Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 24764

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024764 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2000-04-05 16:07:33
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **GRUNENTHAL GMBH** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes Alemania

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: ALEMANIA

Departamento o Estado:

Dirección: Zieglerstrasse 6 D-52078, Aachen, Alemania

Ciudad: Aachen Teléfono 009 598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6°

Ciudad: Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Dr. Bernd Sundermann, Dr, Hagen-Heinrich Hennies, Dr. Babette-Yvonne Kögel, Dr. Helmut Buschmann.

Identificación: Oppenhoffallee 83-85 D-52066 Aachen,; Eicherscheid 56 D-52152 Simmerath

Dirección: Am Daens 28 D-52379 Langerwehe-Hamich; Austrasse 2, D-52066 Aachen,

Todos residentes en Alemania.

Ciudad: Aachen, Simmerath, Langerwehe-Hamich Teléfono 009 598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **" DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPANO-1-OL-, SU PREPARACION Y USO ".**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** [ ] **UNIONISTA** [X]

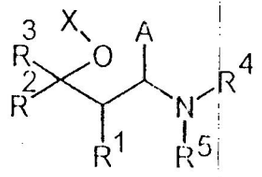
(33) País DE (32) Fecha 07-04-99 (31)No. Solicitud 19915602.6

Para Publicar a los [ ] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Derivados de 3-amino-arilpropano-1-ol de la fórmula general I



I

en que R^1 a R^5, A y X tienen los significados según la reivindicación 1, así como su preparación y su uso como medicamento.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024764 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): 2000-04-05 16:07:33
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,988
FECHA : MARZO 27 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000341	7,446,400.00

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

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

ON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

SPONSABLE : _____

ECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADURIA

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

ANEXO

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

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

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

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

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

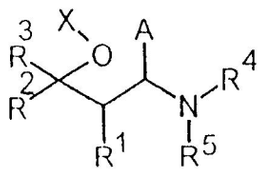
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

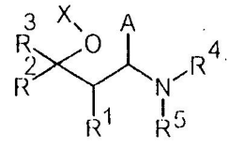
Derivados de 3-amino-arilpropano-1-ol de la fórmula general I



I

en que R^1 a R^5, A y X tienen los significados según la reivindicación 1, así como su preparación y su uso como medicamento.

La presente invención se refiere a derivados de 3-amino-3-arilpropano-1-ol de la fórmula general I



I

en la cual

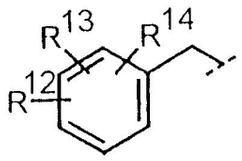
R^1 y R^2 representan independientemente entre sí C_{1-6}-alquilo o R^1 y R^2 en conjunto representan un ciclo$(CH_2)_{2-6}$-que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido

R^3 representa H o metilo

R^4 y R^5 representan independientemente entre sí C_{1-6}-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, fenilo, bencilo, fenetilo o R^4 y R5 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{3-6}$- o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$.

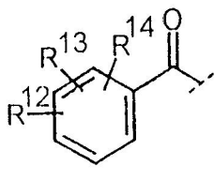
A representa un radical arilo, que eventualmente tiene uno o más heteroátomos en el sistema cíclico, y/o puede contener sustituyentes

X representa un radical bencilo sustituido de la fórmula XI



XI

o un radical benzoílo sustituido de la fórmula XII



XII,

en la cual

R^{12} a R^{14} representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OR^{11}, SR^{11}, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2, siendo

R^{11} H, C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, o fenetilo,

y sus diastereómaros o enantiómeros en forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente tolerables, así como su preparación y utilización como medicamentos.

El tratamiento de estados algésicos crónicos o no crónicos tiene gran importancia en medicina porque el dolor es uno de los síntomas básicos en clínica. Actualmente existe universalmente la necesidad de una terapéutica antálgica adicional no

exclusivamente opioide pero de buena eficacia. La necesidad urgente de un tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos orientada al paciente y a determinada finalidad, entendiéndose bajo ésto un tratamiento antálgico exitoso y satisfactorio para el paciente, está documentado en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental de la nocicepción.

Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina tienen buena eficacia en el tratamiento de dolores fuertes a muy intensos. Sin embargo, su utilización está limitada por los efectos secundarios conocidos como por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, adicción, dependencia y desarrollo de tolerancia. Por lo tanto, solamente pueden ser administrados con determinadas precauciones como por ejemplo posologías especiales en un intervalo prolongado o en mayores dosificaciones (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Además, tienen menor eficacia en algunos estados de dolor, particularmente en el caso de dolores neuropáticos.

La finalidad de la presente invención consiste en hallar una nueva clase estructural de sustancias de efecto analgésico adecuadas para la terapéutica antálgica. Otra finalidad consiste en hallar sustancias que son adecuadas también para la utilización como anestésico local, y/o antiarrítmico, y/o

antiemético, y/o nootrópico (neurotrópico), y/o para el tratamiento o terapéutica de enfermedades cardiovasculares, y/o incontinencia urinaria, y/o diarrea, y/o prurito, y/o dependencia de alcohol o drogas, y/o dependencia de fármacos, y/o inflamaciones.

Se ha verificado que la clase de compuestos de la fórmula general I se distingue por un pronunciado efecto analgésico. Además, los compuestos de la fórmula general I evidencian una afinidad al punto de ligadura 2 del canal de sodio (ligadura BTX) y para el punto de ligadura de benzodiazepina del canal de calcio de tipo L (ligadura de diltiazem). En consecuencia, la clase de compuestos de la fórmula general I también es adecuada para la preparación de un anestésico local y/o antiarrítmico, y/o antiemético, y/o nootrópico (neurotrópico), y/o para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o terapéutica de enfermedades cardiovasculares, y/o incontinencia urinaria, y/o diarrea, y/o prurito, y/o dependencia de alcohol y/o drogas, y/o dependencia de fármacos, y/o inflamaciones.

En consecuencia la presente invención se refiere a derivados de 3-amino-3-arilpropano-1-ol de la fórmula general I y sus diastereómeros o enantiómeros, en forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

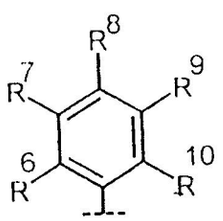
Se prefieren compuestos de la fórmula general I en que R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 a R^5, A y X tienen

el significado conforme a la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_4$ que también puede estar benzoncondensado o fenilsustituido, y R^3 a R^5, A y X tienen el significado conforme a la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que R^3 representa hidrógeno, R^1, R^2, R^4, R^5, A y X tienen los significados indicados en la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que A es un radical elegido del grupo que comprende fenilo sustituido de la fórmula XIII



XIII

en la cual

R^6 a R^{10} representan independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{11}, OCF_3, SR^{11}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2, o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 en conjunto forman un ciclo OCH_2O- u

OCH_2CH_2O,

R^{11} representa C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo, o A representa un radical de tiofeno o furano sustituido o no sustituido, y R^1 a R^5 y X tienen el significado indicado en la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I en que R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5, A y X tienen el significado indicado en la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_4$, que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido, A representa un radical elegido del grupo que comprende fenilo sustituido de la fórmula XIII o un radical de tiofeno o furano sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen el significado conforme a la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_4$, A representa un radical elegido del grupo que comprende fenilo sustituido de la fórmula XIII o un radical de tiofeno o furano sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen el significado conforme a la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_4$, A representa un radical tiofeno sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen el significado conforme a la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_4$, A representa un radical de furano sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen el significado conforme a la definición de la fórmula general I, o

los compuestos de la fórmula general I, en que X representa un radical bencilo sustituido de la fórmula XI, R^1 a R^5 y A tienen el significado conforme a la definición en la fórmula general I.

Entre otros compuestos preferidos pueden citarse:

Dimetil-{[2-(2-metilbenciloxi)ciclohexil]fenil-metil}amina y el clorhidrato correspondiente,

4-trifluoro-metilbenzoato de 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexilo y su clorhidrato correspondiente,

4-metoxi-benzoato de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexilo y el clorhidrato correspondiente,

{[2(2-clorobenciloxi)ciclohexil]-(2-clorofenil)-metil} dimetilamina y el clorhidrato correspondiente,

{(2-clorofenil)-[2-(4-metilbenciloxi)ciclohexil]-metil} dimetilamina y el clorhidrato correspondiente,

{[2-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]fenilmetil}dimetilamina y el clorhidrato correspondiente.

En una forma de realización particular de la presente invención se utilizan los enantiómeros de un compuesto de la presente invención en una relación no equimolar en que la proporción de un enantiómero en la mezcla de los mismos preferiblemente es de 5 a 45% en masa, como sustancia activa en un medicamento, que eventualmente puede contener otras sustancias activas.

La expresión AC_{1-6}-alquilo≅ significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplo se cita metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

La expresión AC_{3-7}-cicloalquilo≅ significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos cíclicos saturados o radicales alquilo de cadena recta o ramificada que contienen hidrocarburos cíclicos saturados con un total de 3 a 7 átomos de

carbono. Como ejemplos pueden citarse ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

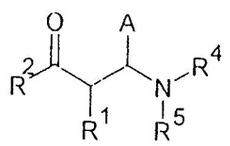
La expresión Aarilo≅ significa en el alcance de la presente invención sistemas carboxíclicos preferiblemente aromáticos, no sustituidos o eventualmente mono o polisustituidos con los radicales R_6 a R_{10}, según la fórmula general XIII que pueden contener heteroátomos en el sistema cíclico. Preferiblemente arilo es un fenilo sustituido de la fórmula XIII.

Preferiblemente, la expresión Aradicales arilo con heteroátomos≅ significa en el alcance de la presente invención compuestos heterocíclicos de 5 a 6 átomos, no saturados, mono o polisustituidos con los radicales R^6 a R^{10} según la fórmula general XIII o no sustituidos, y eventualmente condensados con otros ciclos, que pueden contener uno o dos heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

Como ejemplos pueden citarse entre los compuestos heterocíclicos insaturados, furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I. Para la preparación de compuestos de la fórmula I se hacen reaccionar bases de Mannich de la fórmula II con un nucleófilo adecuado, por

ejemplo un compuesto organo-metálico (H_3C)Y en que Y representa por ejemplo MgCl, MgBr, MgI o Li, o un reductor como por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litioaluminio, hidruro de diisobutilaluminio, o un análogo complejo de estos compuestos, a temperaturas entre -70ºC y +110ºC. Los ésteres o éteres de la fórmula general I pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspondientes por métodos normalizados, por reacción de los alcoholes con los haluros de bencilo o benzoílo correspondientes, en presencia de bases orgánicas o inorgánicas. Los ésteres también pueden obtenerse por condensación de los alcoholes con ácidos carboxílicos (R.C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations;* VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989).

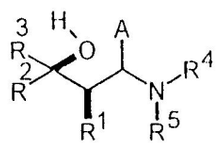


II

La reacción de una base de Mannich de la fórmula II con un compuesto de Grignard MeY, en que Y representa MgCl, MgBr o MgI, o un compuesto orgánico de litio MeLi puede tener lugar en un medio de éter alifático, por ejemplo, éter dietílico y/o tetrahidrofurano, un hidrocarburo como por ejemplo hexano o tolueno, o mezclas de hidrocarburos y éteres alifáticos, a

temperaturas entre -70ºC y +110ºC. Los compuestos litio-orgánicos MeLi pueden obtenerse a partir de compuestos orgánicos de halógeno MeZ, en que Z representa Cl, Br o I, por reacción, por ejemplo, con una solución de butil-litio en hexano, por intercambio de halógeno-litio.

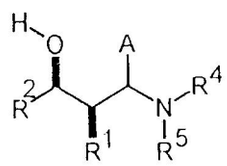
En la reacción de una base de Mannich de la fórmula II con un compuesto organometálico MeY y en función de las condiciones de reacción se obtienen preferentemente alcoholes terciarios con la configuración relativa de la fórmula Ia, en que el radical aminoarilmetilo está dispuesto en posición cis con relación al radical hidroxilo, cuando R^1 y R^2 forman un sistema cíclico. En el caso de sistemas de cadena abierta, se obtiene la estructura estereoquímica relativa análoga, que debe especificarse como *anti*. Los compuestos de la fórmula Ia pueden obtenerse en forma de diastereómeros puros por separación sobre columna cromatográfica o por cristalización, también de sus sales, por ejemplo, los clorhidratos.



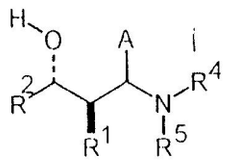
Ia

La reacción de una base de Mannich de la fórmula II con un reductor puede llevarse a cabo en alcoholes, agua, un éter, un hidrocarburo, un hidrocarburo clorado o mezcla de estos

solventes, a temperaturas entre -70ºC y +110ºC. Las condiciones de reacción pueden elegirse de manera que se obtiene preferentemente o exclusivamente uno de los dos estereoisómeros posibles Ib y Ic.

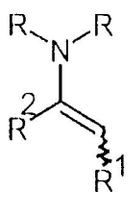


Ib

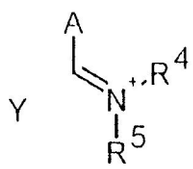


Ic

Las bases de Mannich de la fórmula II pueden obtenerse por reacción de enaminas de la fórmula III con una sal de iminio de la fórmula IV, en que Y significa, por ejemplo, Cl^-, $AlCl_4^-$, Br^- o I^-.



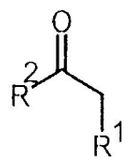
III



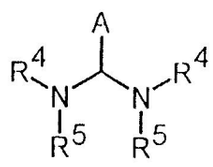
IV

Las enaminas se preparan por procedimientos convencionales

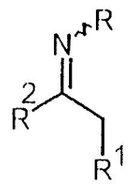
publicados en la bibliografía a partir de cetonas de la fórmula V y aminas secundarias, por ejemplo, dimetilamina, pirrolidina, piperidina o morfolina, (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Las sales de iminio se obtienen por procedimientos publicados en la bibliografía por reacción de aminales de la fórmula VI con cloruros de ácidos, por ejemplo, cloruro de acetilo o cloruro de tionilo (Houben-Weyl - Métodos de la Química Orgánica, E21b (1995) 1925-1929.



V



VI

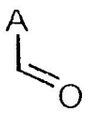


VII

Las sales de iminio de la fórmula IV no necesitan ser aisladas, sino que pueden ser producidas in situ y hacerse reaccionar con enaminas de la fórmula III para dar las bases de Mannich de la fórmula II. (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Debido a la tautomería enamina-imina análoga a la tautomería ceto-enol, pueden utilizarse en lugar de las enaminas de la fórmula III también las iminas de la fórmula VII. Como

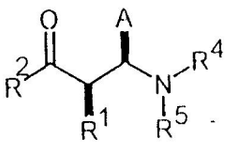
alternativa, las cetonas de la fórmula V también pueden hacerse reaccionar directamente con sales de iminio de la fórmula IV.

Las bases de Mannich de la fórmula II también pueden obtenerse directamente por reacción de enaminas de la fórmula III con un aldehído aromático de la fórmula VIII y una amina secundaria HNR^4R^5, también en forma de su correspondiente clorhidrato HNR^4R^5, HCl, en presencia de trietilamina, clorotrimetilsilano y ioduro de sodio (Synlett (1997) 974-976).



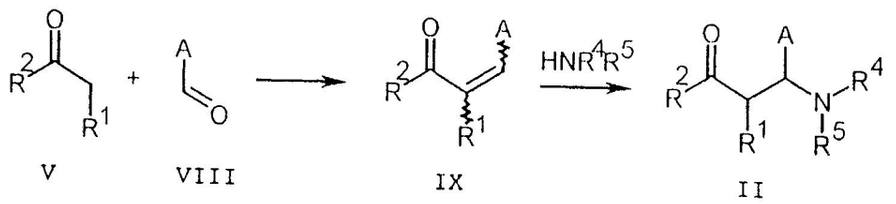
VIII

Las bases de Mannich de la fórmula II se obtienen con los procedimientos arriba descritos y en función de las condiciones de reacción preferentemente con la configuración relativa de la fórmula IIa, en que el radical amina está dispuesto en posición *anti* con relación a R^1. Los compuestos de la fórmula IIa pueden obtenerse en forma de diastereómeros puros por cristalización, también de sus sales, por ejemplo los clorhidratos o por separación por vía cromatográfica.



IIa

En cambio, la preparación de las bases de Mannich de la fórmula II por adición 1,4 de aminas secundarias HNR4R5 a enonas de la fórmula IX, que se han obtenido por condensación aldólica de cetona de la fórmula V con aldehídos aromáticos de la fórmula VIII (Patente US 4,017,637), se desarrolla con menor estéreoselectividad. Por lo tanto, esta técnica es adecuada para la preparación de otros estéreoisómeros posibles.



V VIII IX II

El significado de los radicales R^1 y R^5 y A corresponde al que se ha indicado para la fórmula I.

Si se utilizan aminas quirales para la preparación de enaminas de las fórmulas III o iminas de la fórmula VII, pueden obtenerse en la reacción de Mannich siguiente, bases de Mannich de la fórmula II enriquecidas en enantiómeros o como enantiómeros puros (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).

Los derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-ol de la fórmula

general I, que están sustituidos con un fenol, pueden obtenerse por ejemplo a partir de los correspondientes derivados de éter metílico con hidruro de diisobutil-aluminio en un hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 60 y 130ºC. (Synthesis (1975) 617-630).

Los compuestos de la fórmula I pueden salificarse en forma convencional con ácidos fisiológicamente tolerables, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Para la preparación de los clorhidratos puede utilizarse además triclorometilsilano en solución acuosa.

Las sustancias de la fórmula I son toxicológicamente inocuas, de manera que son adecuadas como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos. Por lo tanto otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I como sustancia activa. Preferiblemente, los medicamentos de la invención son analgésicos.

Las investigaciones bioquímicas han dado como resultado que las sustancias de la presente invención además de su efecto analgésico también tienen una afinidad pronunciada con el punto

de ligadura 2 del canal de sodio (ligadura BTX) y el punto de ligadura de benzotiazepina del canal de calcio del tipo L (ligadura de diltiazem). Por lo tanto las sustancias de la presente invención además de su utilización particularmente preferida en la terapéutica analgésica, también son adecuadas como anestésico local y/o antiarrítmico, y/o antiemético, y/o nootrópico (neurotrópico), y/o para el tratamiento/terapia de enfermedades cardiovasculares, y/o incontinencia urinaria, y/o diarrea, y/o prurito, y/o dependencia de alcohol y/o drogas, y/o dependencia de fármacos, y/o inflamaciones.

Las formulaciones farmacéuticas contienen además de al menos un derivado de 3-amino-3-arilpropano-1-ol de la fórmula I, vehículos, excipientes, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los excipientes, así como las cantidades de los mismos a utilizar depende de la vía de aplicación del medicamento, o sea la vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo, sobre infecciones dérmicas, de las mucosas o en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, grajeas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes. Para la aplicación parenteral, tópica o inhalatoria son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays. Los compuestos de la presente invención de la fórmula I en forma de depósito, en forma disuelta, o un emplasto,

preferiblemente con agregado de sustancias que favorecen la penetración en la piel, son composiciones de aplicación percutánea adecuadas. Las formas de preparación de aplicación oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la presente invención de la fórmula I en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa administrada al paciente depende del peso del paciente, tipo de aplicación, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Generalmente se aplican 0,5 a 500 mg/kg de al menos un derivado de 3-amino-3-arilpropano-1-ol de la fórmula I.

Ensayos farmacológicos

Ensayo de analgesia en el test de writhing en el ratón.

El ensayo de eficacia analgésica se llevó a cabo en el writhing inducido por fenilquinona en el ratón (modificado por I.C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240). A tal efecto se utilizaron ratones NMRI macho de un peso de 25 a 30 gramos. Grupos de 10 animales por cada dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia de ensayo, 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, Empresa Sigma, Deisenhofen; Alemania, preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje en baño maría a 451C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a pulsador se contó la cantidad de movimientos de estiramiento

inducidos por el dolor (las así denominadas reacciones de writhing = aplastamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) durante 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona. Como control se utilizó animales a los que solamente se administró solución fisiológica de cloruro de sodio. Todas las sustancias fueron ensayadas en la dosificación normalizada de 10 mg/kg. La inhibición porcentual de la reacción de writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \frac{\text{Reacción de writhing de los animales tratados}}{\text{Reacción de writhing de los animales de control}} \times 100$$

Para algunas sustancias se calculó a partir de la disminución, en función de la dosis, de la reacción de writhing, en comparación con los grupos de control de fenilquinona ensayados en paralelo y mediante análisis de regresión (Programa de evaluación Martens, Servicio EDV Eckental, Alemania) los valores ED_{50} con 95% del ámbito de confiabilidad de la reacción de writhing.

Todos los compuestos ensayados de la presente invención tenían un evidente efecto analgésico. Los resultados están resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Ensayo de analgesia en el test de writhing en el ratón.

Ejemplo	% Inhibición de la reacción de writhing con 10 mg/kg intravenosa
1	85
2	48
3	43
4	32
5	74
6	68

Ensayos bioquímicos

Ensayos bioquímicos en el canal de calcio L: Punto de ligadura de benzotiazepina (Ligadura diltiazem)

El material biológico de membrana fue aislado de la corteza cerebral de la rata. Como ligando se utilizó [^{3}H]-cis-(+)-diltiazem (5 nM en la preparación). La incubación tuvo lugar durante 20 minutos a 25IC. Como ligadura no específica se definió la radioactividad que se midió en presencia de (∀)-diltiazem (10^{-6} M en la preparación). La cantidad no ligada del ligando radioactivo se separó después de terminada la incubación con ayuda de un proceso de filtración sobre

membranas Whatman de fibra de vidrio GF/B. Las membranas fueron medidas después de un proceso de lavado en el contador . El método ha sido propuesto en similitud a la publicación de Schoemaker und Langer (H. Schoemaker und S.Z. Langer (1985) Eur. J. Pharmacol. 111, 273-277). El valor K_D para este punto de ligadura de alta afinidad fue determinado con 4,10 ∀ 0,75 nM (N = 3, es decir valores promedios ∀ SEM de 3 series de ensayo independientes, que fueron llevadas a cabo en ensayos en paralelo triples).

Ensayo de ligadura al canal de sodio: Punto de ligadura 2 (ligadura BTX)

El punto de ligadura 2 del canal de sodio es el así denominado punto de ligadura de batracotoxina-(BTX). Como ligando se utilizó -benzoato de [^{3}H]-batracotoxinina A20 (10 nM en la preparación). Estas partículas del canal iónico (sinaptosomas) fueron enriquecidas a partir de corteza cerebral de ratas según Gray and Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Ant. 76, 79-88). Como ligadura no específica se define la radioactividad medida en presencia de veratridina (0,3 mM en la preparación). La incubación se hace a 371C durante 120 minutos. Las condiciones de ensayo han sido realizadas conforme a la publicación de Pauwels, Leysen und Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen und P.M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298).

El valor K_D para este punto de ligadura es de 24,63 ∀ 1,56 nM. (N = 3, es decir Valor promedio ∀ SEM de 3 series independientes de ensayos, llevados a cabo en ensayos en paralelo triples).

Evaluación

Además de la inhibición porcentual de los sistemas de ensayos con concentraciones fijas de sustancias de ensayo (10 Φm en la preparación), se verificó la dependencia de la dosis. Se obtuvieron así valores IC_{50} que conforme a la ecuación de Cheng Prusoff (Y.C. Cheng und W.H. Prusoff (1973) Biochem Pharmacol, 22, 3099-3108) fueron convertidas en constantes de inhibidor (K_i). Los valores IC_{50} se obtuvieron con ayuda del programa de computación AFigure P≅ (Versión 6.0, Biosoft, Cambridge, Inglaterra). Los valores Km se obtuvieron y calcularon según Lineweaver und Burk (H. Lineweaver nd D. Burk (1934) J. Am. Chem. Soc. 56, 658-666). Para representar los valores K_D se utilizó el programa de computación ALigand≅ (Versión 4, Biosoft, Inglaterra).

Los resultados de las investigaciones bioquímicas están resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2: Bioquímica

Ejemplo	Ligadura de diltiazem a 10 Φm	Ligadura de BTX a 10 Φm

1	82	99
2		98
3	65	89
4	73	92
5	89	98
6	86	97

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la presente invención, sin limitar su ideal fundamental.

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Todas las temperaturas son sin corrección.

La indicación éter significa éter dietílico.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt, Alemania.

Los ensayos cromatográficos en capa delgada se llevaron a cabo con placas listas para su uso HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt, Alemania.

Las separaciones de racemato se llevaron a cabo sobre una columna Chiracel OD 250 x 4,6 mm con precolumna, de la empresa Daicel.

Las relaciones de mezcla de los eluyentes para todos los ensayos cromatográficos siempre están indicados en volumen/volumen.

Vol.% significa porciento en volumen, m% porciento en masa y % ee porcentaje de exceso de enantiómeros.

Ejemplo 1

Clorhidrato de dimetil-{[2-(2-metil-benciloxi)ciclohexil]-fenilmetil}-amina.

10 Etapa

Clorhidrato de bencilidendimetilamonio

10 g (56 mmol) de N,N,N=,N=-tetrametil-C-fenilmetandiamina (J.Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) se disolvieron en 100 ml de éter y se enfriaron en baño de hielo a 0°C. Se agregaron por gotas y bajo nitrógeno 4,0 ml (56 mmol) de cloruro de acetilo. Después de la primera gota precipitó una sal blanca y se elevó ligeramente la temperatura. Después de 15 horas a temperatura ambiente se decantó, se lavó los sólidos tres veces con sendas porciones de 100 ml de éter, se filtró sobre una placa sinterizada bajo gas protector nitrógeno y se secó bajo vacío de bomba de aceite hasta constancia de peso. De esta manera se obtuvieron 7,7 g de cloruro de bencilidendimetilamonio (80,9 % del rendimiento teórico).

20 Etapa

2-(Dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona

7,1 ml (44 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno fueron disueltos en 45 ml de diclorometano y enfriados bajo nitrógeno en un baño de hielo seco/isopropanol a -70ºC. Bajo agitación se agregaron 7,5 g (44 mmol) de cloruro de bencilidendimetilamonio proveniente de la Etapa 1, se calentó la mezcla en el término de 2 a 3 horas hasta -30ºC y se mantuvo durante 15 horas a esta temperatura. Para el procesamiento se agregaron 60 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se agitó otros 5 minutos. Se lavó a temperatura ambiente con 50 ml de éter, se adicionó a la fase acuosa 440 ml de solución de amoníaco (25% Vol.%) y se extrajo rápidamente tres veces con sendas porciones de 150 ml de éter. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio sin aporte de calor (500 a 10 mbar). De esta manera se obtuvieron 10,1 g de la base en bruto (99,5% del rendimiento teórico). 9,81 g (42,4 mmol) de la base en bruto fueron disueltos en 83 ml de 2-butanona y se agregó sucesivamente 0,76 ml (42.2 mmol) de agua y 5,36 ml (42,4 mmol) de clorotrimetilsilano. La preparación se mantuvo durante 15 horas a temperatura ambiente, los sólidos precipitados fueron filtrados por succión, lavados con pequeñas porciones de éter y secados bajo vacío de bomba de aceite hasta constancia de peso. De esta manera se obtuvieron 8,92 g de clorhidrato de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanona (78,6% del rendimiento teórico).

30 Etapa

2-(Dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol

A 26 ml (39 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno) se agregó por gotas bajo nitrógeno y a temperatura ambiente 3,0 g (13,0 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexanona, preparada según el Ejemplo 1 (Etapa 2), disuelta en 26 ml de tolueno. Se calentó a reflujo bajo agitación durante 15 horas. Para el procesamiento se agregaron lentamente por gotas 13 ml de etanol y 13 ml de agua, se mantuvo la sustancia varias horas a 0IC, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado, y se lavó varias veces con pequeña cantidad de tolueno. El filtrado fue concentrado en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar) y los restos de solvente fueron eliminados bajo alto vacío (aproximadamente 0,1 m bar). Se obtuvieron 2,62 g (86,6% del rendimiento teórico) de 2-(dimetilamino-fenilmetil) ciclohexanol.

40 Etapa

Clorhidrato de dimetil-{[2-(2-metilbenciloxi) ciclohexil] fenilmetil}-amina.

1,00 g (4,29 mmol) de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol fueron disueltos en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo p.a. y se agregó bajo nitrógeno 577 mg (5,14 mmol) de butilato terciario de potasio disueltos en 1,0 ml de sulfóxido de dimetilo p.a. La mezcla de reacción fue calentada durante 30 minutos a 501C, se agregaron por gotas 904 mg (6,43 mmol) de cloruro de 2-metilbencilo y se siguió agitando 15 horas más a 501C. Para el

procesamiento se agregaron 10 ml de agua y se extrajo tres veces con sendas porciones de 15 ml de éter. Los extractos reunidos fueron lavados con sendas porciones de 10 ml de solución de hidróxido de potasio (2 M) y agua y extraídos tres veces con sendas porciones de 25 ml de ácido clorhídrico (5 m%). Los extractos ácidos reunidos fueron alcalinizados con solución de hidróxido de sodio (32 m%) (pH ∃ 10) y extraídos tres veces con sendas porciones de 25 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 414 mg de la base en bruto. La base en bruto fue disuelta en 4 ml de 2-butanona y se agregó sucesivamente 11 Φl (0,61 mmol) de agua y 155 Φl (1,22 mmol) de clorotrimetilsilano. La preparación se mantuvo durante 15 minutos a temperatura ambiente, los sólidos precipitados fueron filtrados por succión, lavados con pequeñas porciones de éter y secados en vacío de bomba de aceite hasta constancia de peso. De esta manera se obtuvieron 221 mg de clorhidrato de dimetil-{[2-(2-metilbenciloxi) -ciclohexil]fenilmetil}-amina (13,8% del rendimiento teórico) que se descompone al calentar a partir de 791C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 4-trifuorometilbenzoato de 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexilo.

10 Etapa

2-(Dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol

A 80,0 g (299 mmol) de la 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexanona preparada según el Ejemplo 1, (Etapa 2) se agregaron por porciones un total de 28,3 g (747 mmol) de borohidruro de sodio disueltos en 650 ml de metanol y se siguió agitando durante una hora más. Para el procesamiento se agregaron 680 ml de ácido clorhídrico diluido (1 N) y se extrajo con 500 ml de éter. La fase acuosa fue alcalinizada a pH ∃ 10 con solución de amoníaco (25% Vol.%) y extraída tres veces con sendas porciones de 250 ml de éter. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 65,2 g (94% del rendimiento teórico) de 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexanol.

20 Etapa

Clorhidrato de 4-trifluorometilbenzoato de 2-(Dimetilaminofenilmetil) ciclohexilo.

1,34 g (6,43 mmol) de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo fueron disueltos en 4 ml de diclorometano y a una temperatura de -10ºC (baño de enfriamiento metanol/hielo) se agregaron 870 mg (8,57 mmol) de trietilamina. Luego se agregó por gotas 1,0 g (4,29 mmol) de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, disuelto en 2 ml de diclorometano, y se siguió agitando durante 15 horas. Para el procesamiento se agregaron 2 ml de solución de hidróxido

de potasio (0,5 N), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 1,7 g de la base en bruto. A partir de la base en bruto y conforme al Ejemplo 2, (Etapa 4) mediante clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 877 mg de clorhidrato de 4-trifluorometilbenzoato de 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexilo (34% del rendimiento teórico) de punto de fusión mayor de 230ºC.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 4-metoxibenzoato de 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexilo.

1,06 g (6,43 mmol) de cloruro de 4-metoxibenzoílo fueron disueltos en 4 ml de diclorometano y a una temperatura de -10ºC (baño de enfriamiento metanol/hielo) se agregaron 870 mg (8,57 mmol) de trietilamina. Luego se agregó por gotas 1,0 g (4,29 mmol) del 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol, preparado según el Ejemplo 2 (Etapa 1) disuelto en 2 ml de diclorometano, y se siguió agitando durante 15 horas. Para el procesamiento se agregaron 2 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 N), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 1,78 g de la base en bruto. A partir de la base en bruto y conforme al Ejemplo 1 (Etapa 4) mediante clorotrimetil-silano/agua en 2-butanona se obtuvo 1,00 g de clorhidrato de 4-metoxibenzoato de 2-(dimetilaminofenil-metil)ciclohexilo (58% del

rendimiento teórico) de punto de fusión mayor de 2301C.

Ejemplo 4

Clorhidrato de {2-[2-clorobenciloxi)ciclohexil]-(2-clorofenil) metil}-dimetilamina

10 Etapa

2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona

A 471 ml (469 mmol) de solución de ioduro de sodio (1 M en acetonitrilo), enfriados en baño de hielo a 01C se agregaron bajo agitación 17,4 g (213 mmol) de clorhidrato de dimetilamina recientemente secado, 60 ml (427 mmol) de trietilamina y 60 ml (469 mmol) de clorotrimetilsilano y se siguió agitando durante una hora a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo se agregaron 24 ml (213 mmol) de 2-clorobenzaldehído y luego se siguió agitando una hora a temperatura ambiente. Se enfrió nuevamente con baño de hielo a 01C, se agregaron 34 ml (213 mmol) de 1-(pirrolidino)-1-ciclohexeno y se agitó dos horas más a temperatura ambiente. Para su procesamiento se agregó a la preparación enfriando con hielo 300 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, se agitó durante 10 minutos, se lavó dos veces con sendas porciones de 300 ml de éter, y se alcalinizó con 770 ml de solución diluida de amoníaco (5 Vol.%) hasta (pH aproximadamente 9). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 300 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar) sin aporte de calor. De esta manera se

obtuvieron 38,3 g de 2-[(2-clorofenil) dimetilaminometil]ciclohexanona (68% del rendimiento teórico).

20 Etapa

Clorhidrato de 2[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol.

10,0 g (37,6 mmol) de 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]-ciclohexanona fueron disueltos en 190 ml de metanol y se agregaron por porciones 2,85 g (75,2 mmol) de borohidruro de sodio. Para su procesamiento se agregaron bajo agitación 170 ml de ácido clorhídrico (1 M) y se extrajo con 100 ml de éter. Se alcalinizó a pH ∃ 10 mediante 15 ml de solución de amoníaco (25 Vol.%) y se extrajo tres veces con sendas porciones de 100 ml de éter. Los extractos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 8,10 g de base en bruto (80,3% del rendimiento teórico). A partir de 1,98 g (7,39 mmol) de esta base y conforme al Ejemplo 1 (Etapa 4) mediante clorotrimetilsilano /agua en 2-butanona, se obtuvieron 1,74 g del clorhidrato de 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol (78% del rendimiento teórico), que se descompone a partir de 131ºC.

30 Etapa

Clorhidrato de {2-[2-clorobenciloxi)ciclohexil]-clorofenil)metil] -dimetilamina.

902 mg (5,60 mmol) de cloruro de 2-clorobenzoílo y 1,0 g (3,73 mmol) de 2-[(2-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanol se

disolvieron en 6,0 ml de sulfóxido de dimetilo p.a., se agregaron bajo nitrógeno 503 mg (4,48 mmol) de butilato terciario de potasio y se calentó durante 15 horas a 100ºC. Para el procesamiento se agregaron 10 ml de agua y se extrajo tres veces con sendas porciones de 15 ml de éter. Los extractos reunidos fueron lavados con sendas porciones de 10 ml de solución de hidróxido de potasio (2 M) y agua y extraídos tres veces con sendas porciones de 25 ml de ácido clorhídrico (5 m%). Los extractos ácidos reunidos fueron alcalinizados (pH ∃ 11) con solución de hidróxido de sodio (32 m%) y extraídos tres veces con sendas porciones de 25 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 a 10 mbar). Se obtuvieron 277 mg de base en bruto. A partir de esta base en bruto y según el Ejemplo 1 (Etapa 4) mediante clorotrimetilsilano /agua en 2-butanona se obtuvieron 151 mg de {[2-(2-clorobenciloxi) ciclohexil]-(2-clorofenil)metil)dimetil-amina (9,4% del rendimiento teórico) con un intervalo de fusión de 108 - 100ºC.

Ejemplo 5

Clorhidrato de {[2-(3-fluorobenciloxi) ciclohexil] fenilmetil} dimetilamina

1,00 g (4,29 mmol) del 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexanol preparado según el Ejemplo 1 (Etapa 3) fueron disueltos en 5 ml de sulfóxido de dimetilo p.a. y se agregó a 50ºC 503 mg (4,48 mmol) de butilato terciario de potasio. Luego se calentó a 100ºC y se agregaron 323 Φl (2,61 mmol) de cloruro de 3-fluorobencilo. Este agregado se repitió otras dos veces después de sendos intervalos de dos horas y luego se calentó la mezcla de reacción durante otras 15 horas a 100ºC. El procesamiento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 (Etapa 4), obteniéndose 166 mg de clorhidrato de {[2-(3 fluorobenciloxi) ciclohexil]fenilmetil}dimetilamina (11% del rendimiento teórico) que al calentar se descomponía a 203ºC.

Ejemplo 6

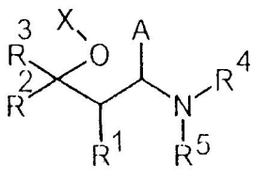
Clorhidrato de {[2-(4-fluorobenciloxi) ciclohexil] fenilmetil] dimetilamina

A una suspensión de 108 mg (4,48 mmol) de hidruro de sodio en 1 ml de dimetilformamida p.a. se agregó una solución de 1,00 g (4,29 mmol) del 2-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol preparado según el Ejemplo 2 (Etapa 1) en 5 ml de dimetilformamida p.a. La mezcla de reacción se calentó a 100ºC y se agregaron 323 Φl (2,61 mmol) de cloruro de 3-fluorobencilo. Este agregado se repitió otras dos veces después de sendos intervalos de dos horas y después se calentó la mezcla de reacción durante otras 15 horas a 100ºC. El procesamiento se

llevó a cabo conforme al Ejemplo 1 (Etapa 4), obteniéndose 393 mg de clorhidrato de {[2-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]-fenilmetil}dimetilamina (24% del rendimiento teórico), que al calentar se descompone a partir de 210ºC.

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-ol de la fórmula general I



I

en la cual

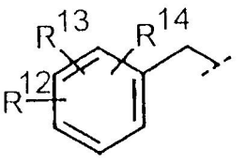
R^1, R^2 representan independientemente entre sí, un radical C_{1-6}-alquilo o R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido

R^3 representa H o metilo

R^4, R^5 representan independientemente entre sí, C_{1-6}-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, fenilo, bencilo, fenetilo, o R_4 y R_5 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{3-6}$, o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$.

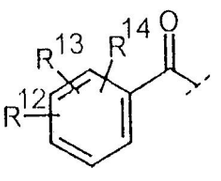
A representa un radical arilo, que eventualmente contiene heteroátomos en el sistema cíclico, y/o puede contener sustituyentes

X representa un bencilo sustituido de la fórmula XI



XI

o un radical benzoílo sustituido de la fórmula XII



XII,

en las cuales

R^{12} a R^{14} representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OR^{11}, SR^{11}, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2 , y

R^{11} representa H, C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo.

o sus diastereómeros o enantiómeros en forma de sus bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

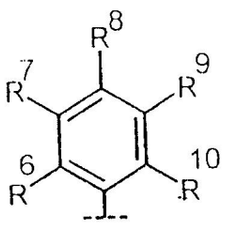
2.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 a R^5, A y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

3.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS

porque R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_4$, que puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 a R^5, A y X tienen los significados según la reivindicación 1.

4.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^3 representa hidrógeno, R^1, R^2, R^4, R^5, A y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque A representa un radical elegido del grupo que comprende fenilo sustituido de la fórmula XIII



XIII

en la cual

R^6 a R^{10} representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{11}, OCF_3, SR^{11}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2 o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 conforman un ciclo OCH_2O- u OCH_2CH_2O, y

R^{11} representa C_{1-6}-alquilo, fenilo bencilo o fenetilo, o A representa un radical de tiofeno o furano sustituido o no sustituido, teniendo R^1 a R^5 y X los significados según la

reivindicación 1.

6.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un ciclo $(CH_2)_{2-6}$, que puede estar benzocondensado o fenilsustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5, A y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

7.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_4$, que puede estar benzocondensado o fenilsustituido, A representa un radical elegido del grupo que comprende fenilo sustituido de la fórmula XIII según la reivindicación 5 o un radical de tiofeno o furano sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen los significados según la reivindicación 1.

8.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_4$, A representa un radical elegido del grupo que comprende fenilo sustituido de la fórmula XIII según la reivindicación 5 o un radical de tiofeno o furano sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

9.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_4$, A representa un radical de tiofeno sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen los significados según la

definición de la reivindicación 1.

10.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 forman en conjunto un ciclo $(CH_2)_4$, A representa un radical de furano sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno, R^4 y R^5 y X tienen los significados según la reivindicación 1.

11.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque X representa un radical bencilo sustituido de la fórmula XI, R^1 a R^5 y A tienen los significados según la reivindicación 1.

12.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque comprenden:

dimetil-{[2-(2-metilbenciloxi)ciclohexil]fenil-metil}amina y el clorhidrato correspondiente,

4-trifluoro-metilbenzoato de [2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexilo] y el clorhidrato correspondiente,

4-metoxi-benzoato de [2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexilo] y el clorhidrato correspondiente,

{[2-(2-clorobenciloxi)ciclohexil]-(2-clorofenil)-metil} dimetilamina y el clorhidrato correspondiente,

{[2-(3-fluorobenciloxi)ciclohexil]fenilmetil}dimetilamina y

el clorhidrato correspondiente,

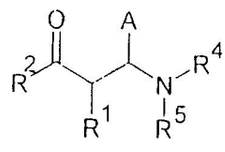
{[2-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]fenilmetil}dimetilamina y el clorhidrato correspondiente.

13.- Medicamento, CARACTERIZADO porque contiene como sustancia activa al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12.

14.- Medicamento, CARACTERIZADO porque contiene como sustancia activa una mezcla de los enantiómeros de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, hallándose ambos enantiómeros en proporciones no equimolares y eventualmente otras sustancias activas.

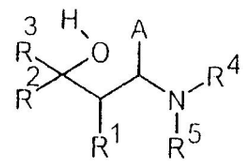
15.- Medicamento, CARACTERIZADO porque contiene como sustancia activa una mezcla de los enantiómeros de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, teniendo uno de los enantiómeros una proporción relativa entre 5 y 45% en masa con relación a la mezcla de enantiómeros y eventualmente otras sustancias activas.

16.- Procedimiento de preparación de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque una base de Mannich de la fórmula general II



II

en que R^1, R^2, R^4, R^5 y A tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hace reaccionar con un compuesto de Grignard de la fórmula general $(H_3C)Y$, siendo Y MgCl, MgBr o MgI, o MeLi /o un reductor, preferiblemente elegido del grupo que comprende borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litioaluminio, hidruro de diisobutilaluminio, o un análogo complejo de estos compuestos, para dar un alcohol de la fórmula general Id



Id,

en la cual

R^1 a R^5 y A tienen los significados indicados para la fórmula general I;

un alcohol de la fórmula general Id se hace reaccionar con HalX, teniendo Hal el significado de halógenos elegido del grupo que comprende F, Cl, Br o I y X tiene el significado según la fórmula general I, en presencia de bases orgánicas o inorgánicas en el intervalo de temperaturas de 01-1501C o se condensa con XOH en el intervalo de temperaturas de 01-1501C y se convierte en un compuesto de la fórmula general I. /

17.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.

18.- Uso según la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para combatir dolores neuropáticos.

19.- Uso según la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de medicamentos para combatir dolores crónicos.

20.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento con efecto anestésico local.

21.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento con efecto antiarrítmico.

22.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento con efecto antiemético.

23.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento con efecto nootrópico (neurotrópico).

24.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

25.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

26.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12,

CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

27.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pruritos.

28.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dependencia del alcohol.

29.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dependencia de las drogas.

30.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dependencia de fármacos.

31.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamaciones.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD: 00-24764

(51) INT. CL.: A61K 31/13 // 31/075

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 05-04-00

(71) SOLICITANTE: GRUNENTHAL GmbH.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 19915602.6

(72) INVENTOR/ES: Dr. Bernd Sundermann, Dr, Hagen-Heinrich Hennies, Dr. Babette-Yvonne Kögel, Dr. Helmut Buschmann.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 07-04-99

(33) PAÍS: DE

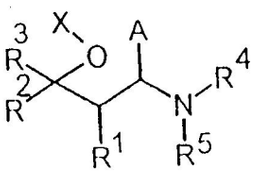
(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: " DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPANO-1-OL-, SU PREPARACION Y USO ".

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-ol de la fórmula general I



I

en la cual

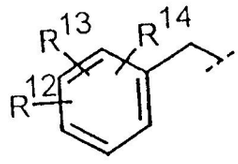
R^1, R^2 representan independientemente entre si, un radical C_{1-6}-alquilo o R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido

R^3 representa H o metilo

R^4, R^5 representan independientemente entre sí, C_{1-6}-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, fenilo, bencilo, fenetilo, o R_4 y R_5 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{3-6}$, o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$.

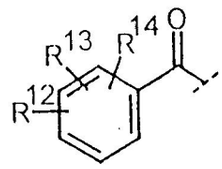
A representa un radical arilo, que eventualmente contiene heteroátomos en el sistema cíclico, y/o puede contener sustituyentes

X representa un bencilo sustituido de la fórmula XI



XI

o un radical benzoílo sustituido de la fórmula XII



XII,

en las cuales

R^{12} a R^{14} representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OR^{11}, SR^{11}, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2, y

R^{11} representa H, C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo.

o sus diastereómeros o enantiómeros en forma de sus bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] 4764 00000000 Folios: 52
Fecha (AMD): [illegible] -04-05 16:07:33
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
cio
CIA

53
51

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

54
52

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-024764

Fecha: 6 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998, del folio 100.684 al folio 100.245 del libro de Protocolo N° 348, obra el poder N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

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

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

55
53
2000-04-06
03

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-024764
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,6 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

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

56
54

2000-06-08
430

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-24764

Concepto Técnico no 849 Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/13 // 31/075

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [ ] NO [X]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [ ] NO [X]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [ ] NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 8/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

57
55

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 849

EXPEDIENTE Nº 0-24764 IPC A61K 31/16 // 31/ 075

Debe tenerse en cuenta que las unidades de medida de presión deben expresarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, debe revisarse y corregirse dicha unidad de medida en el texto de la solicitud.

Debe tenerse en cuenta el símbolo de la unidad de medida de temperatura y la forma de expresar el rango de dicha unidad, debe representarse y expresarse según el sistema exigido (sistema internacional); ya que de la forma en la cual se encuentra representado dicho símbolo y expresado los rangos, se presta a confusión. Ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 16 se establece "en el intervalo de temperaturas 01-1501C", no es claro lo que se quiere indica, pues puede entenderse que sea: 1-150°C, 0°-150°C, 1-1501°C, etc. Por este motivo, es necesario revisar y corregir dicha unidad de medida.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo es sustituido o puede tener sustituyentes, debe especificarse claramente los sustituyentes que pueden utilizarse. Esto con el fin de poder precisar y delimitar claramente el alcance de la invención. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "A representa un radical arilo que eventualmente tiene uno o más heteroátomos en el sistema cíclico, y/o puede contener sustituyentes", etc. Por este motivo, debe revisarse y corregirse el capítulo reivindicatorio. Principalmente la reivindicación 1.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, las reivindicaciones 17 a 31 deben corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir la reivindicación 1, se debe corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Santa Fe de Bogotá D.C., 8 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

585
56
2000-06-15
430

EXPEDIENTE 00-024764

AUTO 0985

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

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