118

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024764 00000003 Folios: 39
Fecha (AMD): 2000-09-04 16:40:33
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEI
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**GRÜNENTHAL GmbH.**- Solicitud de Patente de Invención para **"DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPANO-1-OL-, SU PREPARACION Y USO".**- Clase A.61.-Expediente número 00-024.764.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 15 de Junio de 2000 y a mi memorial de plazo de 27 de Julio del mismo año.

2. Anexas me permito presentar a usted:

(1) Nuevas páginas 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43 de la descripción y reivindicaciones, que reemplazan las originalmente presentadas **bajo los mismos números**, en las cuales:

(a) Se ha realizado la conversión de unidades al Sistema Internacional y se ha corregido el símbolo de la unidad de temperatura, el cual fue incorrectamente colocado debido a un error de transcripción;

(b) Se han modificado las páginas 4, 5 y 6 de la descripción y las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 y 7, para remplazar la expresión "benzocondensado o fenilsustituido" por la expresión "condensado con un ciclo bencénico o tener sustituyentes fenilo".

Sobre este particular, llamo la atención del señor Examinador al hecho de que la modificación realizada a la expresión "benzocondensado o fenilsustituido" fue llevada a cabo con el fin de aclarar aún más los sustituyentes a los cuales hace referencia la misma;

(c) Se han modificado las reivindicaciones 1, 5, 7, 8, 9 y 10, con el objeto de especificar claramente los sustituyentes correspondientes a los grupos sustituidos mencionados en dichas reivindicaciones. El sustento para dicha

19

modificación se encuentra en las páginas 5, 6 y 9 de la descripción de la presente solicitud; y

(d) Se han modificado las reivindicaciones 17 a 31, con el fin de proteger en primer lugar el compuesto novedoso de la presente invención y posteriormente su aplicación en la preparación de un medicamento.

(2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para a publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y

(3) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado,** en el cual se incluido la reivindicación 1 la cual ha sido modificada como anteriormente se explicó.

3. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud alemana número 19915602.6 de 7 de Abril de 1999, junto con la traducción correspondiente a la totalidad del documento, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 19 de Junio de 2000.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
de Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

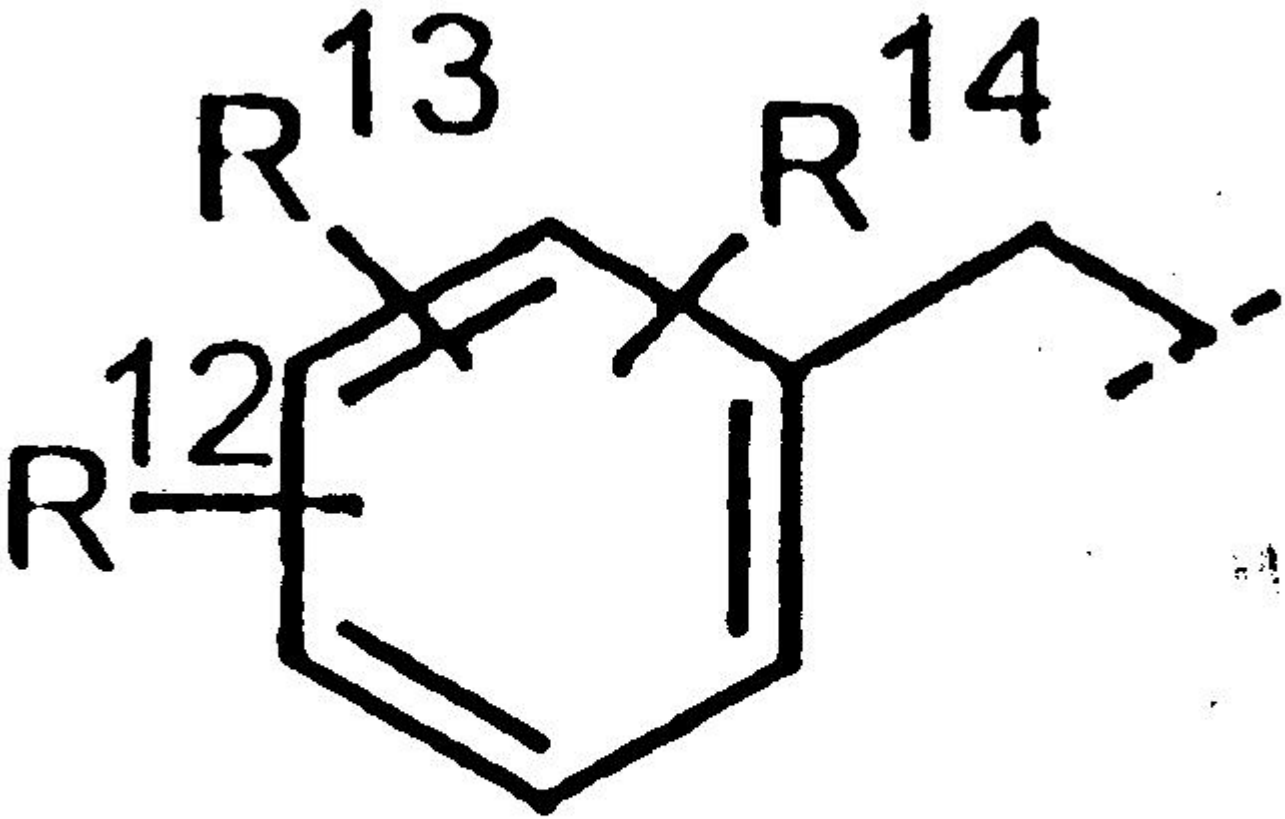
Royal Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

120

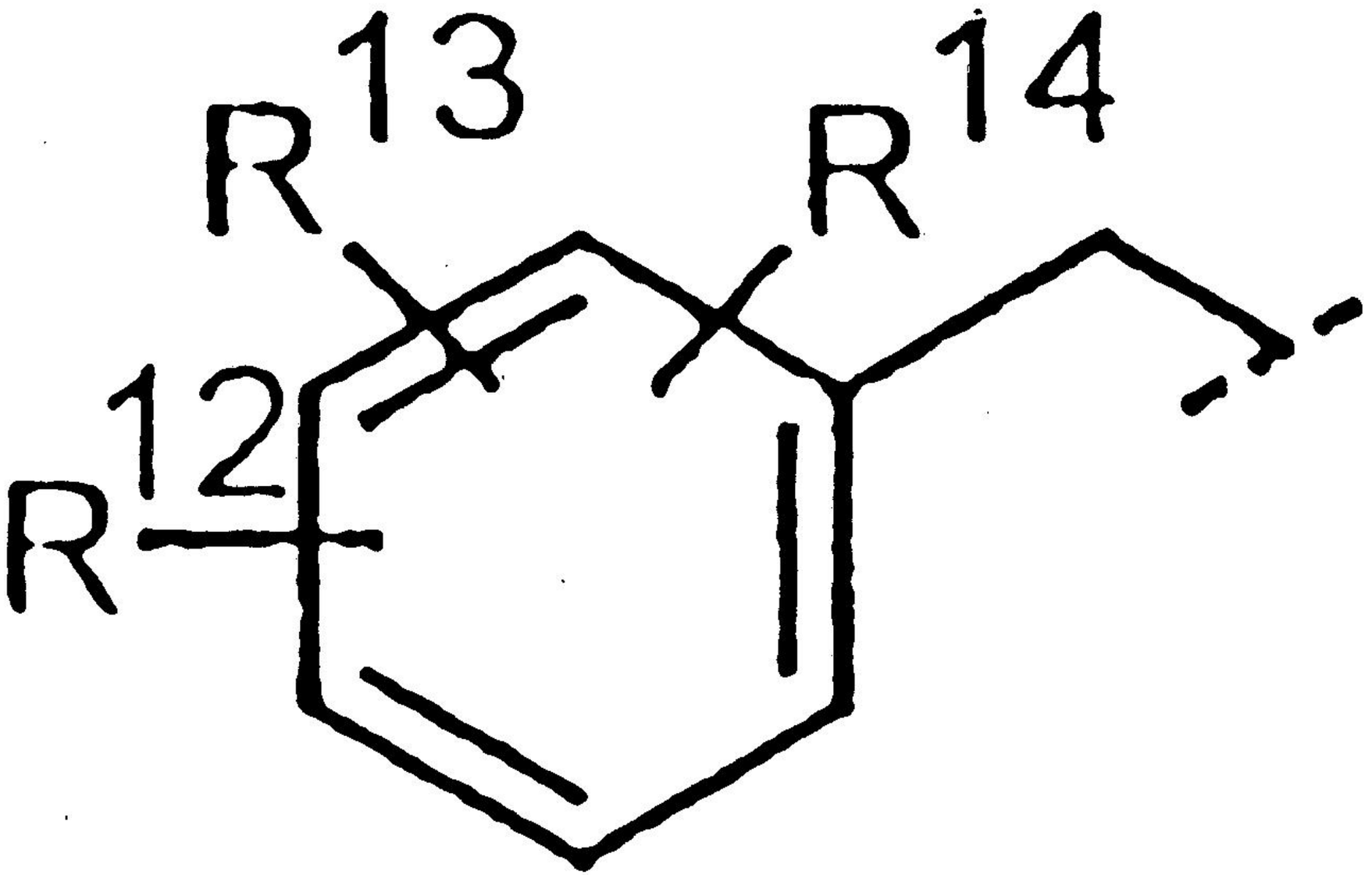
Item		Expediente No 00.028.760	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	√
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

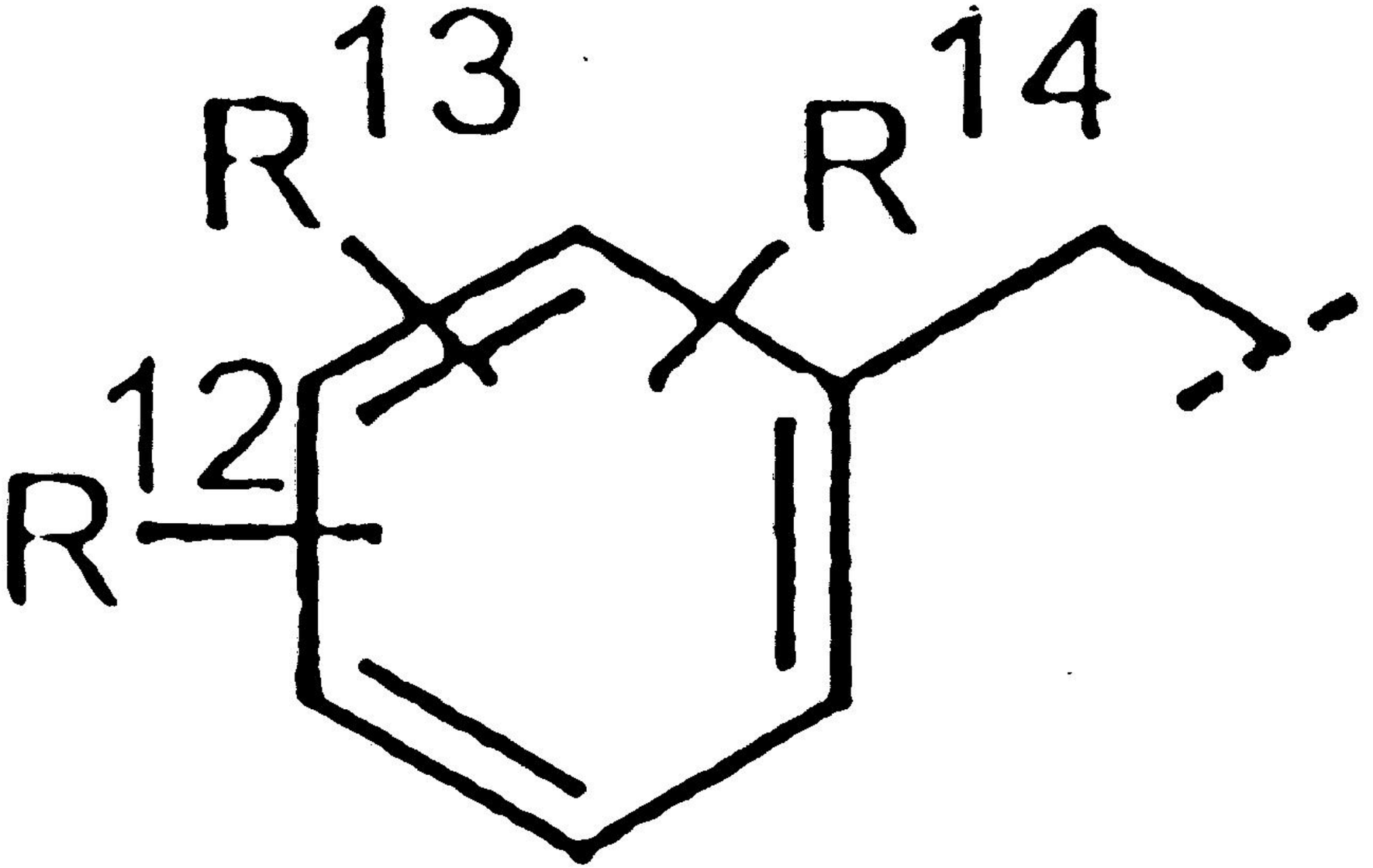
Contiene Arte final



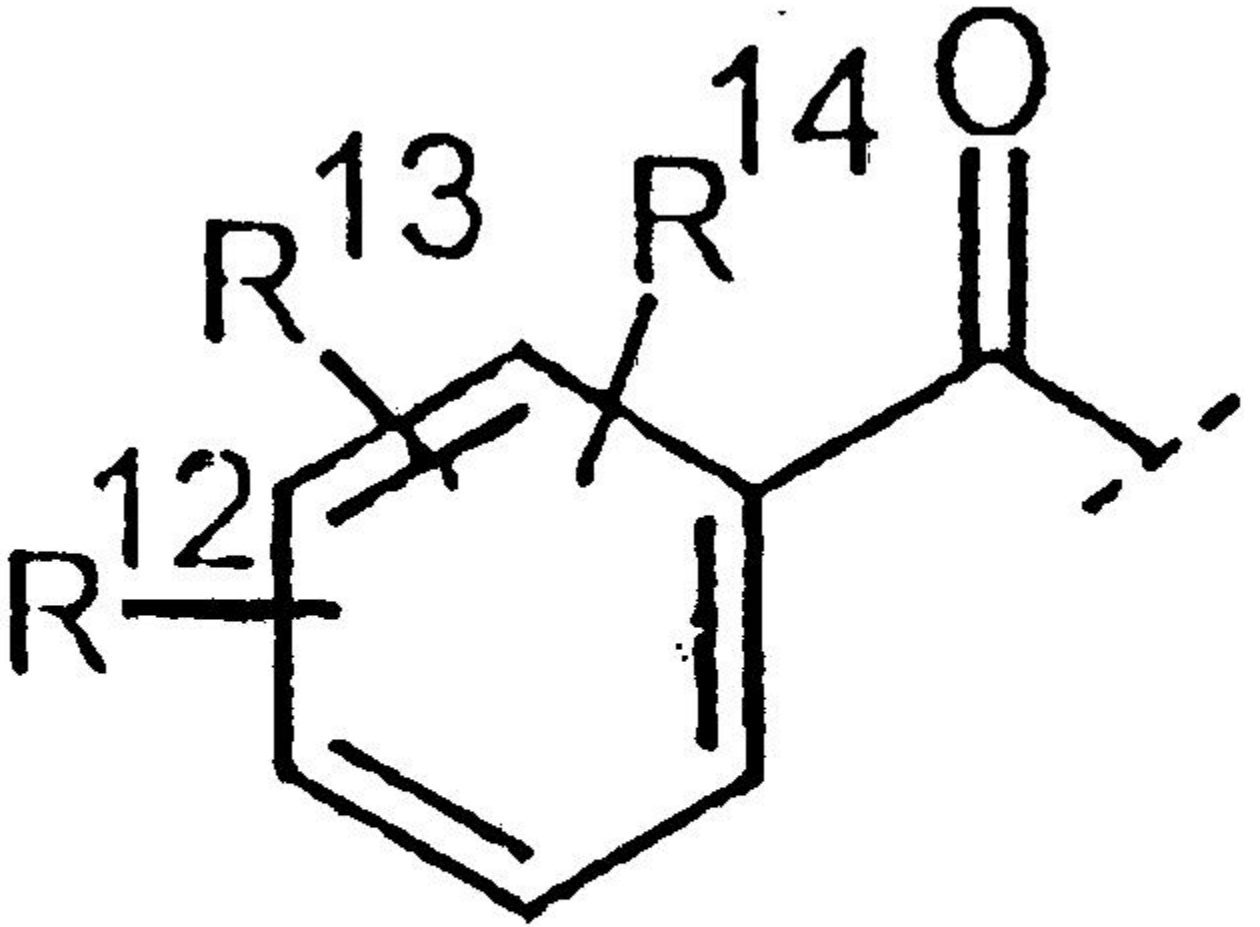
XI



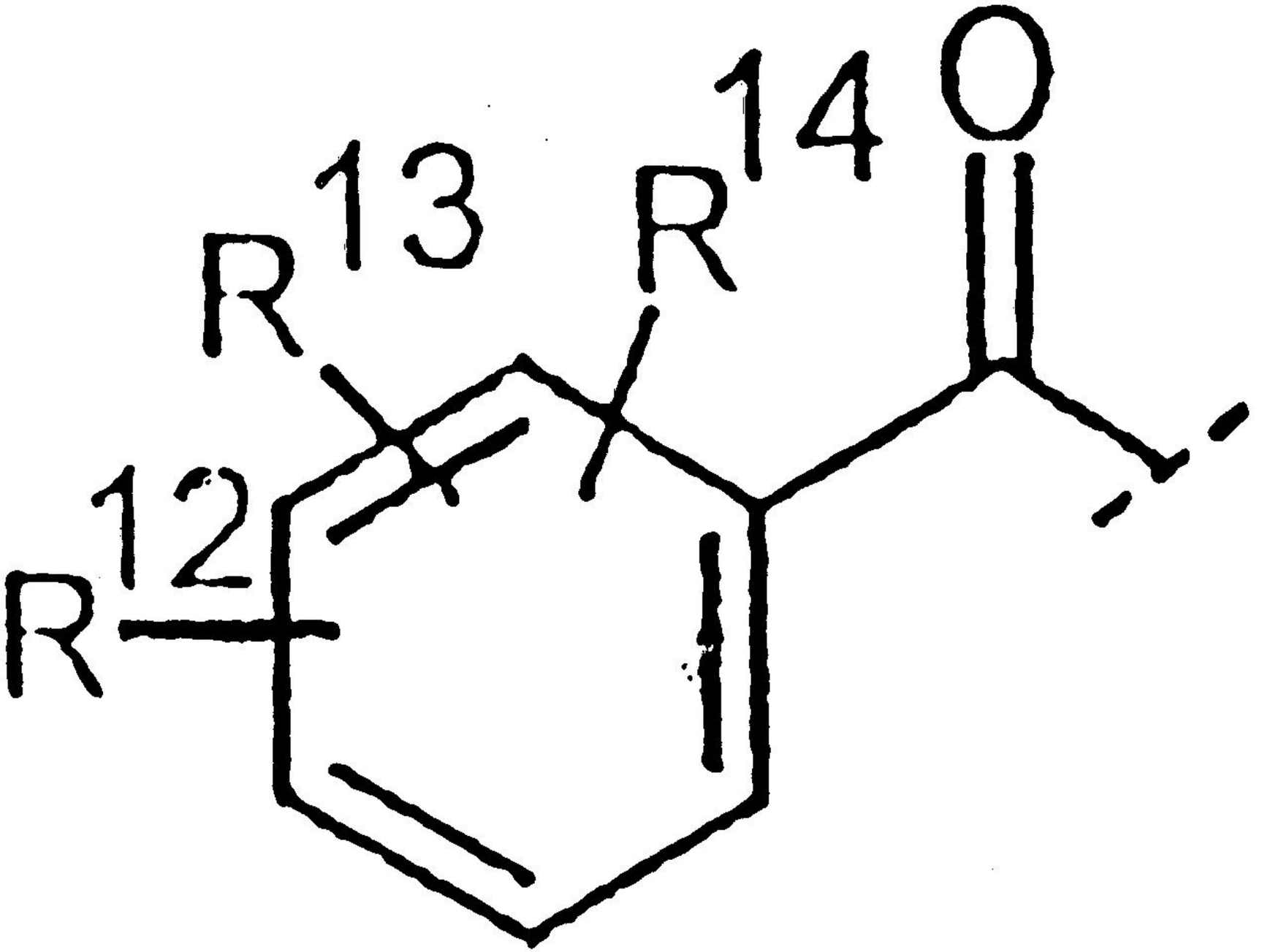
XI



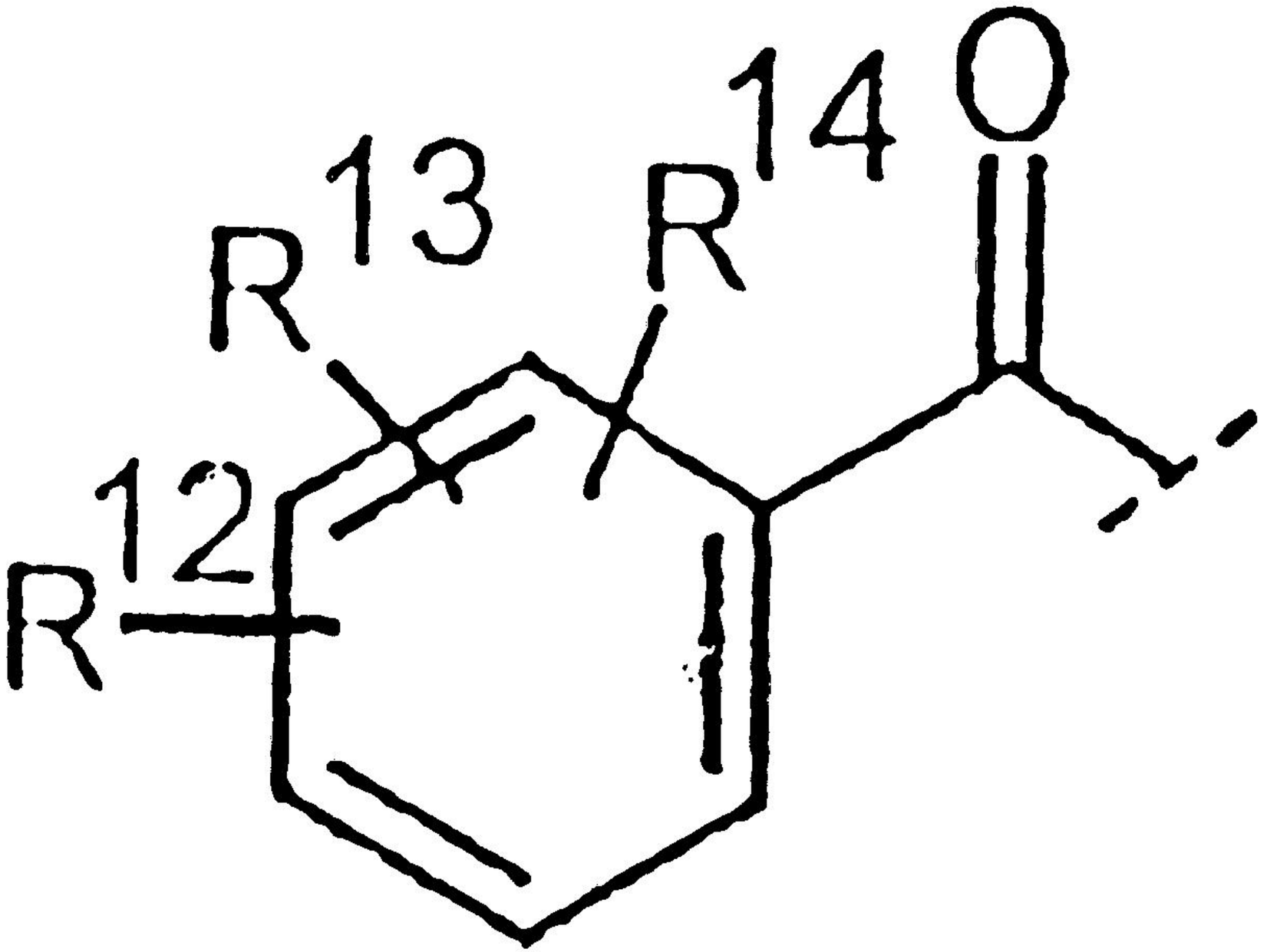
XI



XII,



XII,



XII,

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.

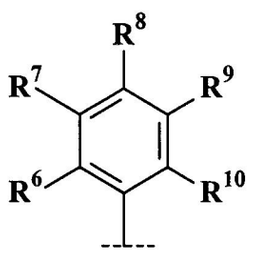
En consecuencia la presente invención se refiere a derivados de 3-amino-3-arilpropano-1-ol de la fórmula general I y sus diastereómeros o enantiómeros, en forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

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 condensado con un ciclo bencénico o tener sustituyentes fenilo, 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 condensado con un ciclo bencénico o tener sustituyentes fenilo, 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 condensado con un ciclo bencénico o tener sustituyentes fenilo, 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 condensado con un ciclo bencénico o tener sustituyentes fenilo, 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

{[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 "C_1-C_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 "C_3-C_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.

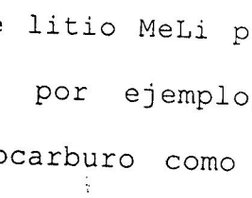
La expresión "arilo" significa en el alcance de la presente invención sistemas carboxíclicos preferiblemente aromáticos, no sustituidos o eventualmente mono o polisustituidos con los radicales R_6 a R_{10}, según la fórmula general XIII que pueden contener heteroátomos en el sistema cíclico. Preferiblemente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

Preferiblemente, la expresión "radicales 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 -70°C y +110°C. 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).

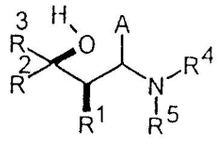


II

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 -70°C y +110°C. 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.

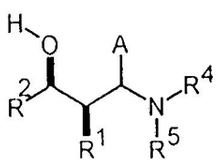
En la reacción de una base de Mannich de la fórmula II con un compuesto organometálico MeY y en función de las condiciones de reacción se obtienen preferentemente alcoholes terciarios con la configuración relativa de la fórmula Ia, en que el radical aminoarilmetilo está dispuesto en posición cis con 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.



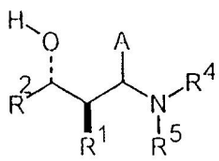
Ia

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 -70°C y +110°C. Las condiciones de reacción pueden elegirse de manera que se obtiene preferentemente o exclusivamente uno de los dos estereoisómeros posibles Ib y Ic.

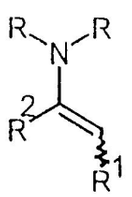


Ib

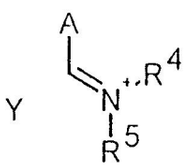


Ic

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

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 130°C. (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

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 45°C) 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

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 25°C. 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 37°C 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 µm 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 "Figure 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 "Ligand" (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 µm	Ligadura de BTX a 10 µm

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.

1ª 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).

2ª 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 -70°C. 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 -30°C y se mantuvo durante 15 horas a esta temperatura. Para el procesamiento se agregaron 60 ml de ácido clohídrico 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 mbar (50 kPa) a 10 mbar (1 kPa)). 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-butatona 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).

3ª Etapa

2-(Dimetilaminofenilmetil)ciclohexanol

A 26 ml (39 mmol) de hidruro de diisobutilaminio (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 0°C, 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 mbar (50 kPa) a 10 mbar (1 kPa)) y los restos de solvente fueron eliminados bajo alto vacío (aproximadamente 0,1 mbar (0,01 kPa)). Se obtuvieron 2,62 g (86,6% del rendimiento teórico) de 2-(dimetilamino-fenilmetil)ciclohexanol.

4ª 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 50°C, se agregaron por gotas 904 mg (6,43 mmol) de cloruro de 2-metilbencilo y se siguió agitando 15 horas más a 50°C . 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 mbar(50 kPa) a 10 mbar (1 kPa)). 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 µl (0,61 mmol) de agua y 155 µl (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 79°C.

Ejemplo 2

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

1ª 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 mbar(50 kPa) a 10 mbar(1 kPa)). Se obtuvieron 65,2 g (94% del rendimiento teórico) de 2-(dimetilaminofenilmetil) ciclohexanol.

2ª 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 -10°C (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 mbar (50 kPa) a 10 mbar(1 kPa)). 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 230°C.

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 -10°C (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 mbar (50 kPa) a 10 mbar (1 kPa)). 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 230°C.

Ejemplo 4

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

1ª 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 0°C 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 0°C, 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 mbar (50 kPa) a 10 mbar (1 kPa) sin aporte de calor. De esta manera se

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

2ª 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 (1M) 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 anhídro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (500 mbar (50 kPa) a 10 mbar (1 kPa)). 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 131°C.

3ª Etapa

Clorohidrato 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

145
142

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 100°C. 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 extraído 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 mbar (50 kPa a 10 mbar (1 kPa)). Se obtuvieron 277 mg de base en bruto. A partir de esta base en bruto y según el Ejemplo 1 (Etapa 4) mendiante 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 108-100°C.

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 50°C 503 mg (4,48 mmol) de butilato terciario de potasio. Luego se calentó a 100°C y se agregaron 323 µl (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 100°C. 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 203°C.

Ejemplo 6

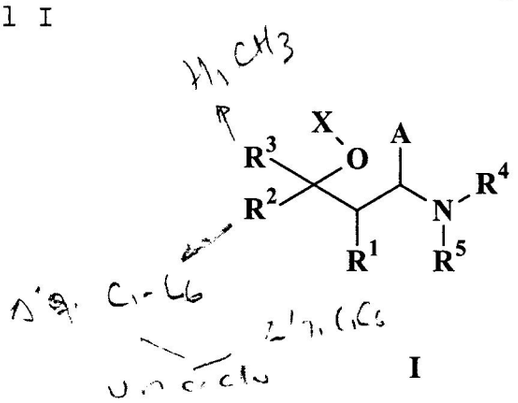
Clorhidrato de {[2-(4-fluorobenciloxi) ciclohexil] fenilmetil] dimetilamina

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 100°C y se agregaron 323 µl (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 100°C 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 210°C.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Derivados de 3-amino-3-arilpropan-1-o1 de la fórmula general I



I

en la cual

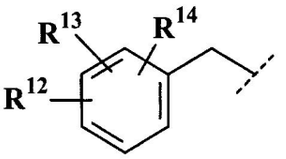
R^1, R^2 representan independientemente entre sí, un radical C_1-C_6-alquilo o R^1 y R^2 en conjunto forman un ciclo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar condensado con un ciclo bencenico o tener sustituyentes fenilo.

R^3 representa H o metilo

R^4, R^5 representan independientemente entre sí, C_1-C_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 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$.

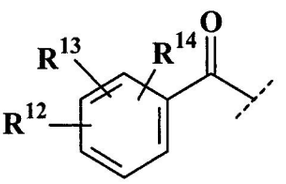
A representa un radical carbocíclico, que eventualmente contiene heteroátomos y/o puede contener sustituyentes R^6 a R^{10}, que independientemente entre sí representan H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{11}, OCF_3, SR^{11}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2, ó R^6 y R^7 ó R^7 y R^8 respectivamente en conjunto representan un ciclo OCH_2O- ó OCH_2CH_2O-, siendo R^{11} un radical C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo o fenetilo,

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} representa 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.

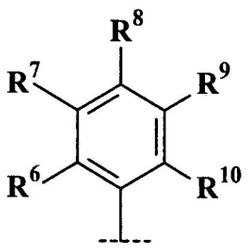
o sus diastereómeros o enantiómeros en forma de sus bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

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 condensado con un ciclo bencenico o tener sustituyentes fenilo, 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 condensado con un ciclo bencenico o tener sustituyentes fenilo, 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 no sustituido, o con uno o varios sustituyentes R^6 a R^{10}, que independientemente entre sí representan 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,$COOR^{11}$, $N0_2$,ó R^6 y R^7 ó R^7 y R^8 respectivamente en conjunto representan un ciclo OCH_2O- ó OCH_2CH_2O-, siendo R^{11} un radical C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo o fenetilo; 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 condensado con un ciclo bencenico o tener sustituyentes fenilo, 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 condensado con un ciclo bencenico o tener sustituyentes fenilo; 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 no sustituido, o con uno o varios sustituyentes R^6 a R^{10}, que independientemente entre sí representan 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,ó R^6 y R^7 ó R^7 y R^8 respectivamente en conjunto representan un ciclo OCH_2O- ó OCH_2CH_2O-, siendo R^{11} un radical C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo o fenetilo; R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5, y X tienen los significados indicados en 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 no sustituido, o con uno o varios sustituyentes R^6 a R^{10}, que independientemente entre sí representan 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,ó R^6 y R^7 ó R^7 y R^8 respectivamente en conjunto representan un ciclo OCH_2O- ó OCH_2CH_2O-, siendo R^{11} un radical C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo o fenetilo; R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5 y X tienen los significados según los 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 no sustituido, o con uno o varios sustituyentes R^6 a R^{10}, que independientemente entre sí representan 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,ó R^6 y R^7 ó R^7 y R^8 respectivamente en conjunto representan un ciclo OCH_2O- ó

OCH_2CH_2O-, siendo R^{11} un radical C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo o fenetilo; R^3 representa hidrógeno, R^4, R^5, y X tienen los significados 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 no sustituido, o con uno o varios sustituentes R^6 a R^{10}, que independientemente entre sí representan 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,ó R^6 y R^7 ó R^7 y R^8 respectivamente en conjunto representan un ciclo OCH_2O- ó OCH_2CH_2O-, siendo R^{11} un radical C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo o fenetilo; R^3 representa hidrógeno, R^4, 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 clrohidrato correspondiente.

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

y el clorhidrato correspondiente,

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

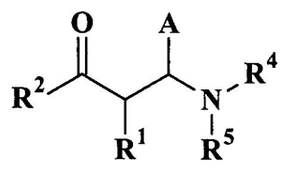
y el clorhidrato correspondiente.

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.

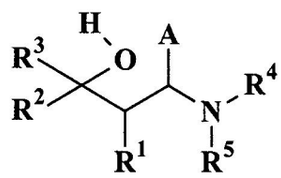
16.- Procedimiento de preparación de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque una base de Mannich de la fórmula general II



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 0°C-150°C o se condensa con XOH en el intervalo de temperaturas de 0°C-150°C y se convierte en un compuesto de la fórmula general I.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28.- 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.- 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.- 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.- 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

154

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 157

Radicación no 00-24764

Concepto Técnico no 383 Clasificación Internacional de Patentes A61K31/13 //31/075.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [X]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [X]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [X]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
SI [ ]	NO [X]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
SI [X]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [X]	NO [ ]	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

Se anexa nuevas páginas del capítulo descriptivo 4-6, 8-12, 16, 18, 20, 21, 22, 24-34, folios 124-147 y nuevas Reivindicaciones 1, 2, 3, 5-10, 17-31. folios 148-156, que reemplazan las originalmente presentadas.
Se anexa artes finales 6x6cm y 12x12cm folio 121, Tarjeta de archivo fematico

EXAMINADOR TÉCNICO folio 120. Extracto para publicacion folios 122-123.
202038

Bogotá D. C. Marzo 11/02

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 158 155
2002-06-27
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-24764**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**544**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 17 ABR. 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 24-01-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-02 . El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI__NO X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

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