Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Consejo para la Mejora Regulatoria — APROBADO COFEMER

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes
OFICINA REGIONAL DEL BAJIO

Solicitud Expediente: MX/a/2014/011329
Fecha: 22/SEP/2014 Hora: 13:50:06
Folio: MX/E/2014/066901 85236
MX/E/2014/066901

[x] Solicitud de Patente
[ ] Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad

[ ] Solicitud de Registro de Diseño Industrial, especifique cuál:
[ ] Modelo Industrial [ ] Dibujo Industrial

Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

Uso exclusivo Delegaciones y Subdelegaciones de la Secretaría de Economía y Oficinas Regionales del IMPI.
Sello
Folio de entrada
Fecha y hora de recepción

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor [ ] El solicitante es el causahabiente [x]

1) Nombre (s): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

2) Nacionalidad (es): MEXICANA

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: LASCURAIN DE RETANA NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

4) Teléfono (clave): 014737320006 EXT 5059 Y 4501 5) Fax (clave): 014737320006 EXT 5059

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): MIGUEL ANGEL VÁZQUEZ GUEVARA, FABIOLA IRENE LÓPEZ VALLEJO, MERCED MARTÍNEZ ROSALES, YOLANDA ALCARAZ CONTRERAS

7) Nacionalidad (es): MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: LASCURAIN DE RETANA NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

9) Teléfono (clave): 014737320006 EXT 5012 Y 4501 10) Fax (clave): 014737329312

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO (S)

11) Nombre (s): MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ AGUILERA

12) R G P: RGP-DDAJ- 23868

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: CALZADA DE GUADALUPE NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

14) Teléfono (clave): 014737320006 EXT. 4501

15) Fax (clave): 014737329312

16) Personas Autorizadas para oír y recibir notificaciones: HÉCTOR AXEL CONTRERAS ALVAREZ, MAYRA PATRICIA MOSQUEDA GONZÁLEZ, DIEGO ISMAEL ALVARADO CASTRO

17) **Denominación o Título de la Invención: SÍNTESIS DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ALERGIAS E HIPERTENSIÓN**

18) **Fecha de divulgación previa** Día Mes Año

19) **Clasificación Internacional**

uso exclusivo del IMPI

20) **Divisional de la solicitud** Número Figura jurídica

21) **Fecha de presentación** Día Mes Año

22) **Prioridad Reclamada:**

País	Fecha de presentación Día Mes Año	No. de serie

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas		No. Hojas	
1	Comprobante de pago de la tarifa		Documento de cesión de derechos
17	Descripción y reivindicación (es) de la invención		Constancia de depósito de material biológico
3	Dibujo (s) en su caso		Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
1	Resumen de la descripción de la invención		Documento (s) de prioridad
1	Documento que acredita la personalidad del apoderado		Traducción
			TOTAL DE HOJAS 29

Observaciones: 1 hoja desc 50% 1 solic.

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ AGUILERA

Nombre y firma del solicitante o su apoderado

GUANAJUATO, GTO A 14 DE AGOSTO DE 2014

Lugar y fecha

MEXPOST
PAQUETERÍA Y MENSAJERÍA EXPRESS

OFICINA RECEPTORA

OFICINA DESTINO

ELABORO (NOMBRE Y FIRMA DEL EMPLEADO)

23/09/14

EE84360409 3MX

REMITENTE (Sender)

CONTRATO: IMP09001

TELÉFONO:

REMITENTE (NOMBRE Y CONTACTO, CALLE, No. INTERIOR/EXTERIOR Y COLONIA):
Oficina Regional Bajio IMPI
Av. Paseo del Moral #106 Piso 3
Col. Jardines del moral

C.P. 37160

CIUDAD: León

ESTADO: Guanajuato

PAÍS: MX

EMAIL:

PESO: 1.14

FORMA DE PAGO:

PESO VOLUMEN:

NO ACEPTA SEGURO:

DIMENSIONES:

FACTURA No.:

DECLARACIONES (Custom Declarations)

DESCRIPCIÓN DEL CONTENIDO:

- REGALOS
- MUESTRAS COMERCIALES
- DOCUMENTO
- OTRO

VALOR DECLARADO:

NOMBRE Y FIRMA DEL REMITENTE:

- SOBRE
- PAQUETE

SEGURO:

PORTE:

EMBALAJE:

FLEJE:

ACUSE DE RECIBO:

SUBTOTAL:

IVA:

DESTINATARIO (Addressee)

EMAIL:

DESTINATARIO (NOMBRE Y CONTACTO, CALLE, No. INTERIOR/EXTERIOR Y COLONIA):
Edgar Alonso Alan Hernandez Galindo
Arenal #550 Planta Baja
Col. Topotapa
Del. Xochimilco

C.P. 16020

CIUDAD: México

PAÍS: MX

ESTADO: D.F.

TELÉFONO:

INTENTOS DE ENTREGA

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES
RECIBIDO
24 SET. 2014
COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE RECEPCIÓN Y CONTROL DE DOCUMENTOS

DOMICILIO INSUFICIENTE.
DESCONOCIDO EN EL DOMICILIO
NO RECLAMADA (TÉRMINO DE LEY).
REHUSADA POR EL INTERESADO.
CAMBIO DE DOMICILIO.
FALLECIÓ.

DOBLE AVISO FECHA Y HORA:

VENTANILLA FECHA Y HR:

NOMBRE Y FIRMA DE LA PERSONA QUE ESTÁ RECIBIENDO:
Edgar Alonso Alan
H. Galindo

FECHA Y HORA DE ENTREGA:

CAUSA DE RECHAZO:

INDICACIONES DE ENTREGA

Servicio	Ref	Sábado	Vis(#)	Aviso	Vent

FECHA DEVOLUCIÓN:

REFERENCIAS PARA DEVOLUCIONES:

ETIQUETA AR

AV. CEYLAN No. 468, COSMOPOLITA, MÉXICO, D.F.
ACLARACIONES 5385-0901 EXTS. 45029, 45124, 45123, 45133, 55149
RECOLECCIONES 5133-0712 01-800-0014-683
VENTAS 01(55) 5340-3300 EXTS. 15584, 15750, 15217, 15764, 15726 Y 15758
CALL CENTER 01 800 701 7000

oficina de destino

EMS MEXPOST

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

LINEA DE CAPTURA PARA PAGO DE SERVICIOS

LINEA DE CAPTURA (REFERENCIA BANCO)
01001850467999608258

FOLIO FEPS (USO EXCLUSIVO DEL IMPI)
10018504679

*VIGENTE HASTA :	TOTAL A PAGAR:
10/10/2014	$4,160.29

10018504679

Concepto	Cantidad	Artículo	Importe
Por la presentación de solicitudes de patente, así como por los servicios a que se refiere	1	1a	$3,586.46

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes

OFICINA REGIONAL DEL BAJIO
Expediente: MX/a/2014/011329
Fecha: 22/SEP/2014 Hora: 13:50:06
Pago Asociado a la Solicitud
Folio: MX/E/2014/066901
FEPS: 010018504679

Esta referencia sólo del y presentada ante el IM

Para que su pago sea que el número de Line igual al de su comprobante bancario.

50% DE DESCUENTO	TOTAL TARIFA	$3,586.46
INSTITUCIONES EDUCATIVAS	I.V.A	$573.83
	SUBTOTAL	$4,160.29
--- CUATRO MIL CIENTO SESENTA PESOS 29/100 MN ---	ACTUALIZACIO	$0.00
	RECARGOS	$0.00
	TOTAL A PAGAR	**$4,160.29**

Este documento podrá ser recibido en las ventanillas del IMPI como referencia de pago acompañando del comprobante bancario y la documentación del trámite.

☐ BBVA Bancomer Convenio CIE 976075

☐ Banamex PA: 3807 - 01

☐ Scotiabank No. de Cliente 1514

☐ Grupo Financiero Banorte No. de Emisora 82833

Únicamente para pago en ventanilla

No se recibirán cheques salvo que sean del mismo banco.

DATOS DEL TITULAR O SOLICITANTE	*ANOTACIONES*
NOMBRE: UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO DIRECCIÓN: Calle LASCURAIN DE RETANA No.Ext. 5 Col. ZONA CENTRO C.P. 36000 GUANAJUATO GUANAJUATO RFC: UGU450325KY2	SÍNTESIS DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ALERGIAS E HIPERTENSIÓN. Miguel Angel Vazquez

*** LA VIGENCIA CORRESPONDE A LA FECHA LÍMITE PARA REALIZAR EL PAGO EN VENTANILLA BANCARIA**
PODRÁ OBTENER SU FACTURA ELECTRÓNICA A MAS TARDAR AL TERCER DÍA HÁBIL A PARTIR DE LA FECHA DE PAGO EN: https://eservicios.impi.gob.mx

ESTE FORMATO NO CONSTITUYE UN COMPROBANTE FISCAL.

CONSERVE COPIA DE ESTE DOCUMENTO Y DE SU COMPROBANTE BANCARIO PARA CUALQUIER ACLARACION DE SU PAGO.

BANCO NACIONAL DE MEXICO, S.A.

SUCURSAL: 8199 CUBILETE, SILAO, GTO
12/TUHB0/12:46:30 A 22 DE SEPTIEMBRE DE 2014

PAGO DE IMPI

FOLIO: 109772
TIPO DE PAGO: 380701
DATOS:
380701 1001850467999608258 4160.29

IMPORTE TOTAL M.N.: $4,160.29

PAGO REALIZADO POR LA CANTIDAD DE:
(CUATRO MIL CIENTO SESENTA PESOS 29/100 M.N.)

= =

FORMA DE PAGO / COBRO

EFECT.M.N.	$4,500.00
CAMBIO M.N.	$339.71
IMPORTE TOTAL M.N.:	$4,160.29

ESTIMADO CLIENTE
ES IMPORTANTE VALIDAR QUE LOS DATOS IMPRESOS
CORRESPONDEN A LA OPERACION SOLICITADA

TOTAL DE PAGOS REALIZADOS: 1 PAGO 1 DE 1

FOLIO A 068050 9

SECRETARIA DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO

SUBSECRETARIA DE INGRESOS

CEDULA DE REGISTRO FEDERAL DE CONTRIBUYENTES

BNM840515VB1

CLAVE DE REG. FED. DE CONTRIBUYENTE

BANCO NACIONAL DE

NOMBRE

MEXICO, S.A.-

1990

La firma del comprador en este comprobante indica haber recibido de conformidad el documento consignado en el mismo. En el entendido de que su conformidad se refiere a los datos asentados en el documento.

BANCO NACIONAL DE MEXICO, S.A., INTEGRANTE DEL GRUPO FINANCIERO BANAMEX (BANAMEX) [illegible] de [illegible] por demoras o falta de pago debidas a causas ajenas a BANAMEX y sólo se obliga, en caso de no verificarse el pago, a devolver al solicitante la diferencia [illegible] el importe de la operación [illegible] comisiones, situaciones [illegible] originadas con motivo de dicha operación [illegible] quedarán [illegible] a beneficio de BANAMEX. Dicha devolución sólo podrá efectuarse siempre que el mismo se [illegible] en Sucursal, invariablemente autorizada a ello, y si no se presenta alguna disposición legal que implique a BANAMEX hacerlo y si el solicitante presenta a BANAMEX el documento original.

En operaciones en moneda extranjera, el solicitante está de acuerdo en que la devolución se haga en moneda nacional al tipo de compra vigente en la fecha de la [illegible]

Banco Nacional de México, S.A., Integrante del Grupo Financiero Banamex
Isabel la Católica 44 Col. Centro C.P. 06060 México, D.F.

La reproducción no autorizada de este comprobante constituye un delito en los términos de las disposiciones fiscales.

Este talón consta de 300,000 ejemplares. Marzo [illegible] D.F. [illegible] mayo del 2014 vigencia mayo del 2014 [illegible]

Comprobante Fiscal impreso por Artes Gráficas para Negocios, S.A. de C.V. Díaz Vallejo No. 1824 Col. San José de [illegible] C.P. 07760 México, D.F. Tel.: 55-92-39-22 R.F.C. FNG-880707-9F1 Aut. Pagina de internet del SAT, 06 de marzo del 2002.

Lote Dos

FONEGA AUT-328

FOLIO A 068050 9

SECRETARIA DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO

SUBSECRETARIA DE INGRESOS

CEDULA DE REGISTRO FEDERAL DE CONTRIBUYENTES

BNM840515VB1

CLAVE DE REG. FED. DE CONTRIBUYENTE

BANCO NACIONAL DE

NOMBRE

MEXICO, S.A.-

1990

La firma del comprador en este comprobante indica haber recibido de conformidad el documento consignado en el mismo. En el entendido de que su conformidad se refiere a los datos asentados en el documento.

BANCO NACIONAL DE MEXICO, S.A., INTEGRANTE DEL GRUPO FINANCIERO BANAMEX (BANAMEX) [illegible] de [illegible] por demoras o falta de pago debidas a causas ajenas a BANAMEX y sólo se obliga, en caso de no verificarse el pago, a devolver al solicitante la diferencia [illegible] el importe de la operación [illegible] comisiones, situaciones [illegible] originadas con motivo de dicha operación [illegible] quedarán [illegible] a beneficio de BANAMEX. Dicha devolución sólo podrá efectuarse siempre que el mismo se [illegible] en Sucursal, invariablemente autorizada a ello, y si no se presenta alguna disposición legal que implique a BANAMEX hacerlo y si el solicitante presenta a BANAMEX el documento original.

En operaciones en moneda extranjera, el solicitante está de acuerdo en que la devolución se haga en moneda nacional al tipo de compra vigente en la fecha de la [illegible]

Banco Nacional de México, S.A., Integrante del Grupo Financiero Banamex
Isabel la Católica 44 Col. Centro C.P. 06060 México, D.F.

La reproducción no autorizada de este comprobante constituye un delito en los términos de las disposiciones fiscales.

Este talón consta de 300,000 ejemplares. Marzo [illegible] D.F. [illegible] mayo del 2014 vigencia mayo del 2014 [illegible]

Comprobante Fiscal impreso por Artes Gráficas para Negocios, S.A. de C.V. Díaz Vallejo No. 1824 Col. San José de [illegible] C.P. 07760 México, D.F. Tel.: 55-92-39-22 R.F.C. FNG-880707-9F1 Aut. Pagina de internet del SAT, 06 de marzo del 2002.

Lote Dos

FONEGA AUT-328

FOLIO 6 8 0 5 0 9

DE HACIENDA O PUBLICO

IA DE INGRESOS

E REGISTRO CONTRIBUYENTES

5VB1

DE CONTRIBUYENTE

CIONAL DE

A.-

90

México, D.F., a 22 **de** Septiembre **del** 2014.

Solicitud No. _____ **Inicial** (X)

Bajo protesta de decir verdad declaro, con respecto al beneficio en la Cuarta Disposición General de la tarifa por los servicios que presta este H. Instituto, de encontrarme en el supuesto abajo señalado, por lo que solicito el 50% de descuento de la tarifa establecida para el Artículo 1a.

Hago la presente declaración en cumplimiento de dicha disposición, según el acuerdo por el que se da a conocer la tarifa por los servicios que presta el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicado en el Diario Oficial de la Federación con fecha 23 de Agosto de 1995.

Marque con una (x)

Inventores o Persona Física	( )
Micro o Pequeña Industrial	( )
Instituciones de Educación Superior Públicas o Privadas	(X)
Instituciones de Investigación Científica y Tecnológica del Sector Público	( )

A T E N T A M E N T E,

Nombre: María Isabel Rodríguez Aguilera

Firma: [illegible]

SOLICITANTE ( ) **APODERADO** (X)

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE ASUNTOS JURÍDICOS
SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE REPRESENTACIÓN LEGAL

EXPEDIENTE: **RGP-DDAJ-23868**
OFICIO: **SDRL.2013.2841**
ASUNTO: Constancia de inscripción en el Registro General de Poderes.
REF.: Escrito recibido el **11 de noviembre de 2013**, bajo el folio 2881.

México, D.F. a **26 de noviembre de 2013**.

C. MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA
CALZADA DE GUADALUPE 5, CENTRO.
C.P., 36000, GUANAJUATO, GUANAJUATO
P R E S E N T E

En contestación a su escrito de referencia, se le comunica que para los fines declarativos de registro, se expide la presente constancia de inscripción en el Registro General de Poderes de este Instituto, del poder conferido a la **C., MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA,** por la persona moral, **UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO;** quedando registrado con el número **RGP-DDAJ-23868** a partir del **11 de noviembre de 2013**.

El ejercicio de las facultades que constan en el poder que se registra se encuentra limitado y sujeto a las formalidades y disposiciones de la Ley de la Propiedad Industrial y su Reglamento, que para cada trámite establecen.

Asimismo, se hace de su conocimiento que este Organismo al inscribir el documento antes indicado, deja a salvo los derechos de terceros para impugnar su registro y, en su caso, proceder a la cancelación de la inscripción.

El presente se signa además, con fundamento en los articulos 6° fracción XXII, 7 bis 1, 7 bis 2 y 181 de la Ley de la Propiedad Industrial y Capítulo IV de su Reglamento, publicados en el Diario Oficial de la Federación el 2 de agosto y 23 de noviembre de 1994, respectivamente; 1°, 2°, 3° fracción V, inciso i), subíndice i), 4°, 5°, 11 fracción II y su último párrafo, así como 20 fracción V del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 14 diciembre de 1999, reformado y adicionado el 15 de julio de 2004 y el 7 de septiembre de 2007 por publicación en el referido órgano de difusión oficial; 1°, 2°, 3°, 4°, 5° fracción V, inciso i), subíndice i), 15 fracción II y su último párrafo, 24 fracción V y 38 de su Estatuto Orgánico, así como 1° y 12 inciso e) y su penúltimo párrafo del Acuerdo que Delega Facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros Subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicados en la misma fuente informativa el 27 y 15 de diciembre de 1999, reformados, adicionados y aclarados mediante publicaciones del 29 de julio, 4 de agosto de 2004 y 13 de septiembre de 2007, respectivamente.

ATENTAMENTE
EL SUBDIRECTOR DIVISIONAL DE REPRESENTACIÓN LEGAL

LIC. CARLOS RAÚL SANDOVAL FERNÁNDEZ

SÍNTESIS DE MOLÉCULAS HIBRIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ALÉRGIAS E HIPERTENSIÓN

DESCRIPCIÓN

OBJETO DE LA INVENCIÓN

La invención describe el diseño y síntesis de nuevos compuestos híbridos derivados de 3-amino-1-propanol, el método de obtención y su aplicación como compuestos para el tratamiento de alergias debido al efecto que producen como antihistamínicos y bloqueadores del receptor de la acetilcolina. El diseño se enfoca en la construcción de moléculas híbridas, es decir; que contiene una región eficaz como antihistamínico y otra que la hace óptima como β-adrenérgicos.

ANTECEDENTES

Es ampliamente aceptado que los antihistamínicos han encontrado su mayor potencial terapéutico en el tratamiento y gestión de los diversos trastornos alérgicos, incluidos los trastornos dermatológicos estacionales y de otro tipo. Estos fármacos son entre muchos, unos de los más prescriptos, y numerosas publicaciones están disponibles.[1],[2] Las enfermedades alérgicas pueden afectar a la piel, al aparato respiratorio, al tracto gastrointestinal, y por ello pueden causar una gran variedad de síntomas en relación con el órgano afectado. En los últimos años ha crecido el número de casos de alergias alimentarias. Especialistas reconocen que esto es a consecuencia de diferentes factores que tienen que ver con el actual estilo de vida.[3]

Los antihistamínicos se han usado durante los últimos 50 años para tratar enfermedades alérgicas, convirtiéndose en los medicamentos de mayor prescripción en México. Su denominación actual es "Antagonistas de los receptores de la histamina H1". Su acción consiste en evitar el efecto aferente de la histamina en los diferentes tejidos del cuerpo, por medio de una competencia y bloqueo en el receptor específico de la histamina.[4] Debido a su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica, la sedación es el efecto adverso más común de la primera generación de antihistamínicos. Las moléculas con núcleos base, como las aminas y etanolaminas, son de suma importancia en la rama farmacéutica, debido a su amplia actividad biológica. En este caso la amina terciaria mantiene un papel muy importante para fungir como un antihistamínico de primera generación, llamadas etilendiaminas. Así como la etanolamina, la cual es cabeza de una familia de fármacos como la difenhidramina, estos, tienen efectos anticolinérgicos adversos, como la sedación, pero no suelen presentar problemas gastrointestinales. El sistema inmunológico de una persona alérgica, en un intento de proteger al cuerpo contra algo que percibe como una amenaza, produce anticuerpos denominados inmunoglobulina E (IgE) contra el alérgeno. A su vez, estos anticuerpos hacen que las células denominadas mastocitos liberen ciertas sustancias químicas, como la histamina en el torrente sanguíneo. Los antihistamínicos H1 se clasifican de acuerdo a su permeabilidad en el SNC en fármacos de primera y segunda generación.[5],[6],[7] Estructuralmente similares a la histamina, fácilmente cruzan la barrera hematoencefálica, produciendo a nivel del SNC, sedación y/o alteración de la función cognitiva. Son los más antiguos, relativamente baratos y muy extendidos. Aunque son efectivos para aliviar los síntomas de la alergia, también son agentes antagonistas del receptor de la acetilcolina. Algunos de los fármacos que se comercializan actualmente son:

doxilamina, hidroxicina, prometazina y clorfenamina. Los antihistamínicos de segunda generación son medicamentos mucho más selectivos para los receptores H1 periféricos y no tanto para los receptores colinérgicos e histaminérgicos del SNC. Moléculas lipofóbicas de alto peso molecular que presentan dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica factor que contribuye a una menor incidencia de efectos adversos, algunos de estos fármacos son: acrivastina, loratadina, cetirizina, terfenadina y astemizol. Tienen una alta selectividad por el receptor H1, no presentan efectos anticolinérgicos y no todos penetran la barrera hematoencefálica del SNC, pero provocan efectos secundarios en otros órganos en dosis altas, ejemplos de estos son: azatadina, fenindamina, levocetirizina y difenilpiralina (Saunders Co, 1997).

Debido a que muchos de estos compuestos se encuentran en su forma enantioméricamente puros o enantiomeros activos, derivados de los de segunda generación. Su objetivo es aumentar la eficacia sobre los síntomas alérgicos a la vez que se disminuyen las reacciones adversas. Por ejemplo, la fexofenadina presenta un menor riesgo de producir arritmia cardiaca que la terfenadina. Sin embargo, hay escasa evidencia de alguna ventaja de la levocetirizina la desloratadina en comparación con la cetirizina y la loratadina respectivamente.

La invención ha proteger es una familia de compuestos híbridos derivados de etanolaminas, los cuales fueron sintetizados considerando algunos conceptos de química verde, en 4 etapas de reacción. Iniciando con la obtención de la imina por condensación de 1 equivalente de una amina aromática y 1.05 equivalentes de un aldehído aromático, usando una fuente de luz infrarroja para promover la reacción. Seguido de su reducción usando 1 equivalente de borohidruro de sodio y 1.2 equivalentes de ácido bórico en una mezcla 1:1

de THF/MeOH (tetrahidrofurano/metanol). Posteriormente se realizó el ataque nucleofílico de la amina secundaria, aromática (resultado de la reducción) a 2.5 equivalentes de la epiclorhidrina en conjunto con un 25% en peso de un óxido mixto, cuya fracción molar va desde 0.3 a 0.5 de Al/Mg –material que favorece la apertura de la epiclorhidrina, seguida de la adición nucleofílica de 1 equivalente de una amina secundaria cíclica al producto resultante del ataque nucleofílico al oxirano.

Así, una familia de derivados de etanolamina fue sintetizada en tiempos de reacción relativamente largos, pero totalmente amigable para el medio ambiente (de 8 a 18 horas) y con muy buenos rendimientos que van del 70 a 90%.

Las ventajas de la síntesis de estos compuestos es la ruta que se sigue sin generar residuos peligrosos y sin complicados pasos de purificación haciendo evidente los excelentes rendimientos, así como; su aplicación ya que son eficientes como antihistamínicos y potenciales para ser usados como bloqueadores del receptor de la acetilcolina y como β-adrenérgicos por su cercana descripción a una molécula híbrida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. 1a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 1b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol.**

Figura 2. 2a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 2b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol.**

Figura 3. 3a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 3b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((2-tiofenilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol.**

Figura 4. 4a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 4b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((4-fluorobencil)(4-metosifenil)amino)-3-morfolinpropan-2-ol.**

Figura 5. 5a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 5b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol.**

Figura 6. 6a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 6b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((2-tiofenilmetil)(4-clorofenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol.**

Figura 7. 7a) Espectro de RMN de (^{1}H) y 7b) Espectro de RMN de (^{13}C) del **1-((4-metoxibencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol.**

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La metodología empleada para sintetizar las iminas ya ha sido reportada por Delgado y col. Consiste en colocar en un matraz bola, la amina (1eq) y el aldehído (1.05eq) correspondientes, con un refrigerante allinh. Esta mezcla se irradia con luz infrarroja, proporcionada por la lámpara; con intensidades de 30-40 volts (90-120°C), monitoreando por cromatografía en capa fina (CCF). El crudo de reacción se lava con hexanos a temperatura ambiente y se cristaliza en hexanos frío. La síntesis de la amina se realiza a partir del producto anterior. Se toma el crudo de reacción de la síntesis de la imina y se adiciona la cantidad necesaria de disolvente, una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (MeOH:THF/1:1). La disolución se pone en un baño de hielo con sal (0°C). Se adiciona el $NaBH_4$ (1eq) ya en agitación, se adiciona el H_3BO_3 (1.2eq) poco a poco y se monitorea a través de CCF. Una vez terminada la reacción se adicionan 5-10mL de una disolución saturada de $NaHCO_3$. Se realizan extracciones con CH_2Cl_2 (3x5mL), la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se quita con rota evaporador (15min, 400mbar, 35°C). Se recristaliza en CH_2Cl_2/éter de petróleo. El ataque nucleofílico de la amina

secundaria, resultante del anterior procedimiento; a la epiclorhidrina, es la tercer etapa de reacción. La amina secundaria (1eq), se disuelve en la cantidad necesaria de MeOH (3-5mL) y se adiciona el óxido mixto (25%wt), se pone bajo atmósfera de Nitrógeno y se pone en agitación, en seguida se adiciona el CH_2Cl_2, la tercera parte de lo que se adiciona de MeOH; se deja en agitación mientras se adiciona la epiclorhidrina (2.5eq). La reacción se estandariza a una temperatura máxima de 30°C. Se va monitoreando por CCF, una vez que termina; el crudo de reacción se filtra en un embudo de filtración rápida, con una cama de celita, con AcOEt. El disolvente se retira en rota evaporador (30min, 240mbar, 30°C). Y para la obtención de los productos finales, la amina terciara (1eq), producto de la adición nucleofílica al oxirano de la epiclorhidrina se disuelve en MeOH y se le adiciona gota a gota una solución de NaOH (1.5M), en un baño de hielo y se deja en agitación durante 30min. A la solución anterior se le adiciona poco a poco la amina secundaria correspondiente (1.1eq) y se deja en agitación. Ambas etapas se monitorean por CCF. Se le realizan extracciones con CH_2Cl_2 (2x10mL). Se separan las fases, y la fase orgánica se seca con Na_2SO_4. Se le quita el disolvente en el rotaevaporador (20min, 560mbar, 30°C). Al aceite resultante se le practica una percolada con una cama de celita, con un sistema 9:1 (Hex/AcOEt), aislando una sola mancha, el disolvente se retira nuevamente con rotaevaporador (30min, 240mbar, 30°C). Para conseguir los siguientes productos:

1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol (figura **1**): Apariencia: aceite color anaranjado obscuro, PM: 346.41 g/mol, %R: 92, Rf: 0.40 (7:3, Hex/AcOEt), RMN 1H (300MHz, CDCl3): δ 7.34 (s, 1H), 6.81 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.71 (dd, J = 11.7, 7.4 Hz, 7H), 3.38 – 3.21 (m, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.37 (dt, J = 12.4, 10.4 Hz, 4H). RMN 13C (75 MHz, CDCl3) δ 152.5-152.5, 143.3, 141.7, 116.7, 114.5, 110.1, 107.6, 66.9, 65.4, 62.5, 56.4, 55.6, 53.9, 50.3.

1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura **2**):

Apariencia: aceite espeso color amarillo, PM: 316.39 g/mol, %R: 84, Rf: 0.10 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 3.7, 1.6 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 6.20 (dt, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (dt, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 3.21 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H). 13C RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 152.4, 143.2, 142.0, 117.2, 114.9, 114.6, 110.3, 107.8, 74.5, 68.2, 59.3, 55.7, 55.2, 50.7.

1-((2-tiofenilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-morfolinopropan-2-ol (figura **3**):

Apariencia: aceite color ámbar, PM: 362.49 g/mol, %R: 71, Rf: 0.10 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, CDCl3): δ 7.31(m, 1H), 6.56-6.92 (m, 7H), 4.53 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 7H), 3.41-3,20 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.68-2.36 (m, 6H). RMN 13C (50 MHz, CDCl3) δ 153.0, 143.1, 142.5, 126.7, 125.2, 124.5, 117.2, 114.7, 67.1, 65.5, 62.7, 56.4, 55.7, 53.9, 52.8.

1-((4-fluorobencil)(4-metosifenil)amino)-3-morfolinpropan-2-ol (figura **4**):

Apariencia: aceite espeso color café-rojizo, PM: 374.45 g/mol, %R: 78, Rf: 0.12 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, CDCl3): δ 7.15 (ddd, J = 12.8, 7.4, 5.5 Hz, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.81 – 6.71 (m, 4H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 5H), 3.47 – 3.27 (m, 5H), 2.60 – 2.29 (m, 3H). RMN 13C (50 MHz, CDCl3) δ 164.3, 159.4, 152.6, 143.2, 134.3, 128.8, 116.3, 115.8, 115.5, 115.1, 114.7, 74.6, 68.4, 67.0, 65.4, 62.7, 59.2, 55.7.

1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura **5**):

Apariencia: aceite espeso color café-rojizo, PM: 344.42 g/mol, %R: 95, Rf: 0.11 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (200MHz, CDCl3): δ 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 2H),

6.83 – 6.73 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.51 – 3.23 (m, 8H), 2.57 (s, 1H), 1.26 (s, 1H). RMN 13C (50 MHz, CDCl3) δ 164.3, 159.4, 152.5, 143.1, 134.3, 128.8, 128.6, 116.3, 115.5, 115.2, 114.7, 74.6, 68.4, 59.2, 56.2, 55.7, 55.1.

1-((2-tiofenilmetil)(4-clorofenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura **6**):

Apariencia: aceite muy espeso color ámbar, PM: 336.88 g/mol, %R: 96, Rf: 0.09 (8:2, Hex/AcOEt), RMN 1H (300MHz, CDCl3): δ 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.95 – 6.78 (m, 2H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.56 – 3.32 (m, 8H), 2.43 (s, 1H), 1.26 (s, 1H). 13C RMN (50 MHz, CDCl3) δ 146.87, 141.66, 129.04, 126.88, 125.05, 124.44, 122.41, 114.72, 114.36, 74.31, 68.59, 59.21, 53.98, 51.07.

1-((4-metoxibencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol (figura **7**):

Apariencia: aceite color morado obscuro, PM: 356.46 g/mol, %R: 86, Rf: 0.08, RMN 1H (200MHz, CDCl3): δ 7.10 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 8H), 3.34-3.39 (m, 8H), 2.52 (s, 1H). RMN 13C (50 MHz, CDCl3) δ 159.1, 153.2, 152.0, 130.3, 128.0, 115.6, 115.1, 114.5, 113.7, 113.4, 74.4, 68.1, 66.8, 59.0, 55.5, 55.0.

Estos compuestos presentan la propiedad de actuar como antihistamínicos, su evaluación lo respalda, al haber sido comparados con el compuesto control (teofilina), presentando resultados muy cercanos e inclusive mejores que el control.

Ejemplo 1

Síntesis del 1-((2-furanilmetil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol

Su síntesis inicia con la formación de la imina, a partir de la mezcla de reacción entre 1.05 equivalentes del 2-carboxifuraldehido y 1 equivalente de la 4-metoxianilina, esta mezcla se expone a una luz infrarroja a 30V (40°C) durante 35 minutos. El crudo de reacción se

disuelve en 5mL de una mezcla 1:1 metanol/tetrahidrofurano y se pone en un baño con hielo, a esta se le adicionan 1equivalente de borohidruro de sodio y 1.2 equivalentes de ácido bórico –agregando poco a poco, por periodos de hasta 20 minutos- una vez que terminó la adición se dejó en agitación durante 1 hora. Finalizando la reacción se realizan extracciones con diclorometano (2x10mL). El sólido resultante se disuelve en 5mL de Metanol y se adicionan 15%wt de óxido mixto (Al/Mg, con una fracción molar de 0.4), se deja en agitación durante 20 minutos y se le adicionan 1.5mL de diclorometano, seguido de 2.5 equivalentes de epiclorhidrina y esto se somete a una temperatura de 40°C durante 12. Terminando la reacción se realiza una percolada con una cama de celita con acetato de etilo. El aceite resultante (1 equivalente) se redisuelve en metanol y se coloca en un baño de hielo, se le adiciona gota a gota una solución de NaOH (1.5M), 3mL y se deja en agitación durante 30 minutos. Pasando este tiempo se adicionan 1.1 equivalentes de la azetidina y se deja en agitación durante 11 horas, terminada la reacción se le realizan extracciones con diclorometano (2x10mL), se separan las fases y la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se retira el disolvente con rota-evaporador y al aceite resultante se le practica un percolada con una cama de celita, con un sistema 9:1 hexano/acetato de etilo, así obteniendo el producto final. Aceite color amarillo, PM: 316.39 g/mol, %R: 84, R_f: 0.10 (8:2, Hex/AcOEt).

Ejemplo 2

Síntesis del 1-((4-fluorobencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol

Se maneja la misma metodología que en el ejemplo 1 variando solo el voltaje de la lámpara infrarroja, 50V (80°C) durante 20 minutos, así como, la duración de la reacción de

reducción, la cual tiene una duración de 55 minutos. Al igual que la reacción del ataque nucleofílico por parte de la azetidina al oxirano, que se lleva a cabo en 10 horas, resultando un aceite color café-rojizo, PM: 344.42 g/mol, %R: 95, R_f: 0.11 (8:2, Hex/AcOEt).

Ejemplo 3

Síntesis del 1-((4-metoxibencil)(4-metoxifenil)amino)-3-acetidinpropan-2-ol

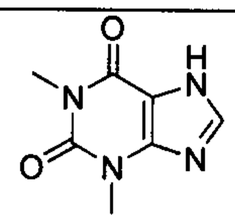
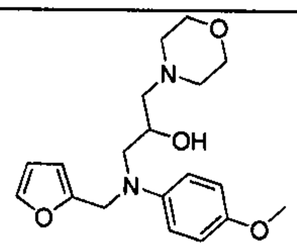
De acuerdo con la metodología del ejemplo 1 teniendo las variaciones en el voltaje de la lámpara infrarrojo, 30V (40°C) y el tiempo de reacción, 25 minutos. La reacción de reducción se lleva a cabo en 17 horas. Seguido por la apertura de la epiclorhidrina, la cual se lleva a cabo en 7 horas. Finalmente realizando la reacción de ataque nucleofílico por parte de la azetidina, la cual dura 10 horas, obteniendo finalmente un aceite color morado obscuro, PM: 356.46 g/mol, %R: 86, R_f: 0.08 (8:2, Hex/AcOEt)

Ejemplo 4

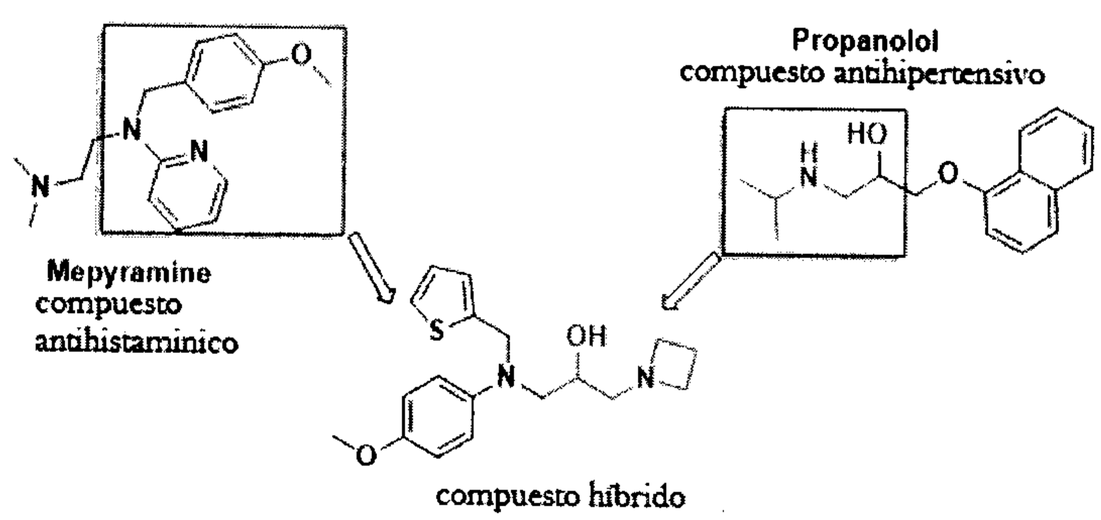
Para el estudio biológico se realizó un ensayo biológico con anillos de tráquea de rata para evaluar la acción de antihistamínicos. El ensayo está basado en la actividad de relajación de la tráquea, uno de los principales síntomas de la alergia, siendo esta responsable de los ataques asmáticos. La histamina produce contracciones en los tejidos que contengan músculo liso, como es en el intestino delgado y en la tráquea. En los procesos asmáticos hay dos eventos, uno de ellos es un proceso inflamatorio mediado por citosinas y el otro es un proceso contráctil de la musculatura lisa mediado por acetilcolina, histamina, entre otros.

El tratamiento más efectivo en las reacciones de hipersensibilidad consiste en evitar el antígeno o el ambiente desencadenante. Cuando esto no es posible, es útil el tratamiento farmacológico. Para este caso, si se incluye un antihistamínico, este puede producir una relajación del tejido ya que podría bloquear el efecto contráctil que causa la histamina. Los antihistamínicos producen sus efectos a través de una acción antagonista a nivel de los receptores histamínicos H1. En la periferia, la acción de estos agentes es capaz de inhibir las reacciones alérgicas cuando el principal mediador implicado es la histamina.

La comparativa se montó para Teofilina, un alcaloide que relaja el músculo liso, principalmente en bronquios, estimula el sistema nerviosos central y músculo cardíaco. Su uso terapéutico, es en el tratamiento de asma y como diurético. Todos los compuestos de la tabla tienen similitud estructural con los β-bloqueadores, en la cadena de propanolamina y con los antihistamínicos al tener dos aminas terciarias. Para discutir los resultados se hace referencia a los compuestos, utilizando la clave asignada en el laboratorio en donde fueron realizadas las pruebas. Todos los compuestos fueron evaluados en un modelo de anillos de tráquea aislada de rata pre-contraídos con carbacol [1μM], esto con la finalidad de conocer su efecto relajante sobre músculo liso de tráquea. Obteniendo los resultados siguientes:

ClaveLab12	Estructura	PM	Predicción PASS [%]	Emax [%]	CE_{50} [μM]
Control		**180.17**	---	**100**	**147**
1		**346**	52.2	**87**	**147**

2		**316**	58.7	**100**	**62**
3		**362**	56.6	**91**	**167**
4		**374**	72.8	**88**	**149**
5		**344**	36.1	**100**	**154**
6		**367**	70	**86**	**167**
7		**358**	42.4	**99**	**138**



Así como la comparación con los resultados arrojados por un programa computacional, basándose en la actividad del farmacóforo, el programa PASS (Prediction of Activity

Spectra for Substances) está diseñado para dar valores estimados, comparando las moléculas con las ya reportadas y estudiadas, es decir un estudio DOCKING.

REFERENCIAS

[1] (a) Sneader, W. Histamine and the Classic Antihistamines. *Drug News Perspect.* **2001**, 14 (10), 618-624. (b) Walsh, G. M.; Annunziato, L.; Frossard, N.; Knol, K.; Levander, S.; Nicolas J.-M.;Taglialatela, M.; Tharp, M. D.; Tillement, J. P.; Timmerman, H. New Insights into the Second Generation Antihistamines. *Drugs*. **2001**, 61 (2), 207-236.

[2] López Perez, G.; Morfin Maciel, B.; Mejía Covarrubias, F.; Vargas, F. Factores de riesgo relacionados con enfermedades alérgicas en la Ciudad de México; *Revista Alergia México*. **2010**, 57 (1), 18-25.

[3] Hindmarch, I. CNS Effects of Antihistamines: Is There a Third Generation of Nonsedative Drugs? *Clin. Exp. All. Rev.* **2002**, 2, 26-31.

[4] Montes-Montes, J.; Flores-Flores, J.; Alfonso-Barrón, E. Histamina, receptores y antagonistas; *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.* **2005,** 68 (3), 164-169.

[5] (a)Oppenheimer , J. J.; Casale, T. B. Next Generation Antihistamines: Therapeutic Rationale, Accomplishments and Advances. *Exp. Opin. Investig. Drugs.* **2002**, 11 (6), 807-817. (b) Liantao, L.; Kracht, J.; Peng, S.; Berhardt, G.; Buschauer, A. Synthesis and Pharmacological Activity of Fluorescent Histamine H1 Receptor Antagonists Related to Mepyramine; *Bio & Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1245-1248. (c) Bernard Idson. Antihistamine Drugs., *Chem. Rev.*, **1950**, 47 (3), 307-527.

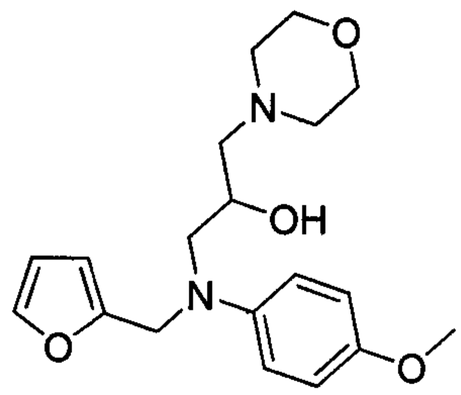
[6] Larsen, J.S. Do Antihistamines Have a Role in Asthma Therapy? *Rhin. Int. J.* **2000**,121, 28s-33s.

[7] Simons, R. Allergy & Asthma Report. *An Allergy Asthma Immunol.* **1999**, 83 (5), 181-488.

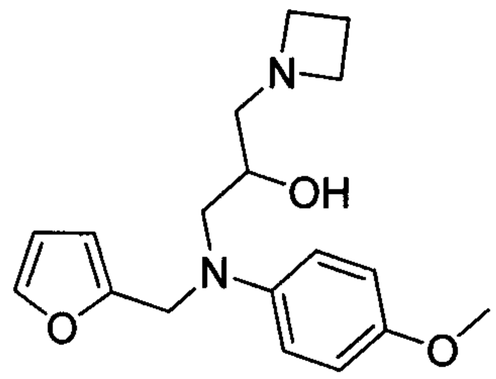
REIVINDICACIONES

En esta invención se reclama lo contenido en las siguientes clausulas:

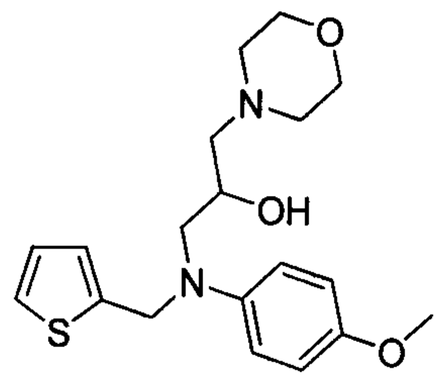
1. Una familia de 7 compuestos híbridos derivados de etanolaminas,



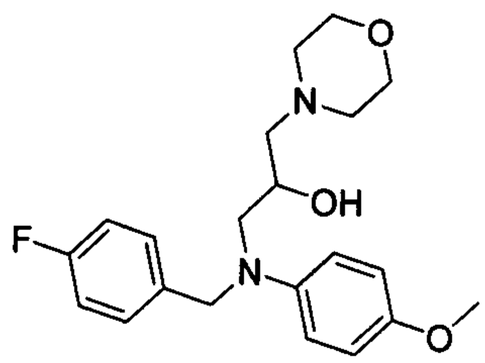
1



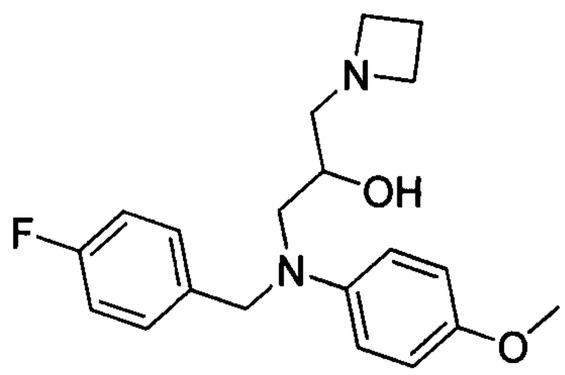
2



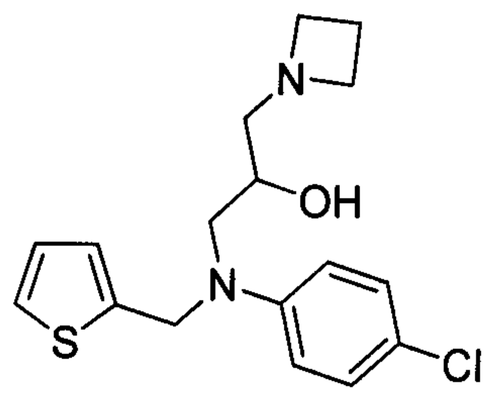
3



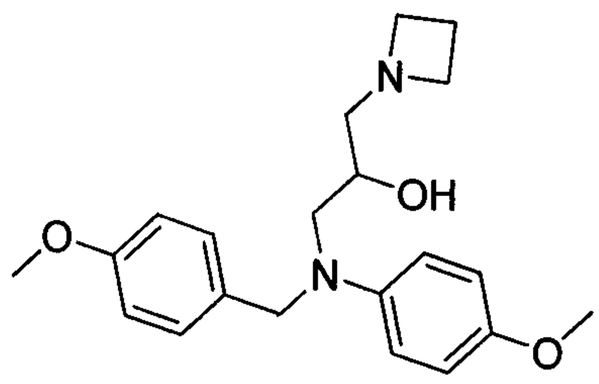
4



5



6



7

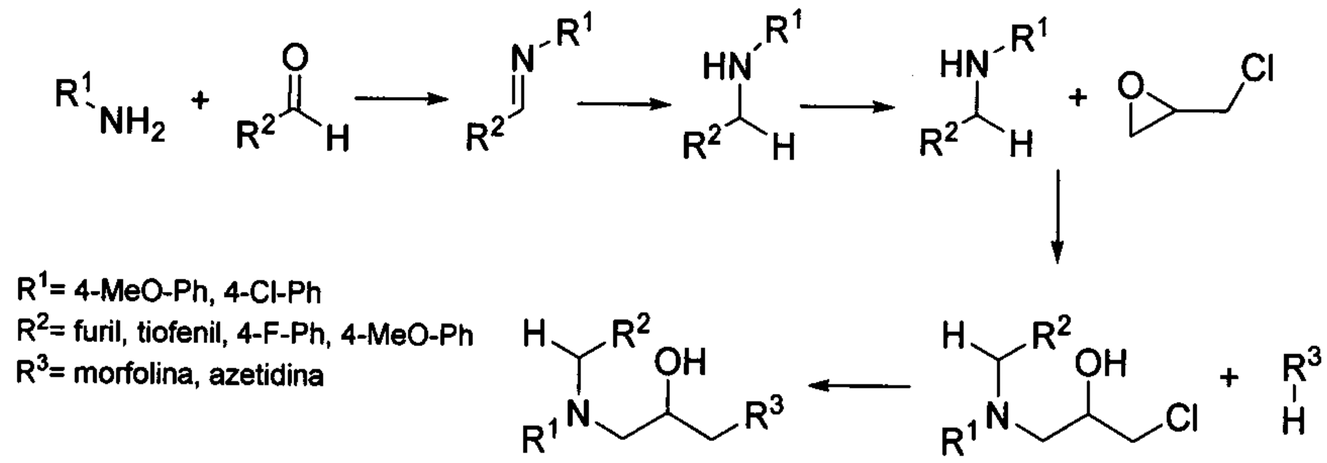
2. Los 7 compuestos híbridos descritos en 1, se caracterizan por ser sintetizados aplicando el método siguiente:

a) Síntesis de una imina

b) Reducción de la imina a amina secundaria

c) El ataque nucleofílico de la amina secundaria a la epiclorhidrina

d) Adición de una amina cíclica secundaria al producto anterior



3. El método descrito en la reivindicación 2 caracterizado porque la reducción de la imina se lleva a cabo con una mezcla de $NaHB_4$ y H_3BO_3 usando una proporción 1 a 1.2.

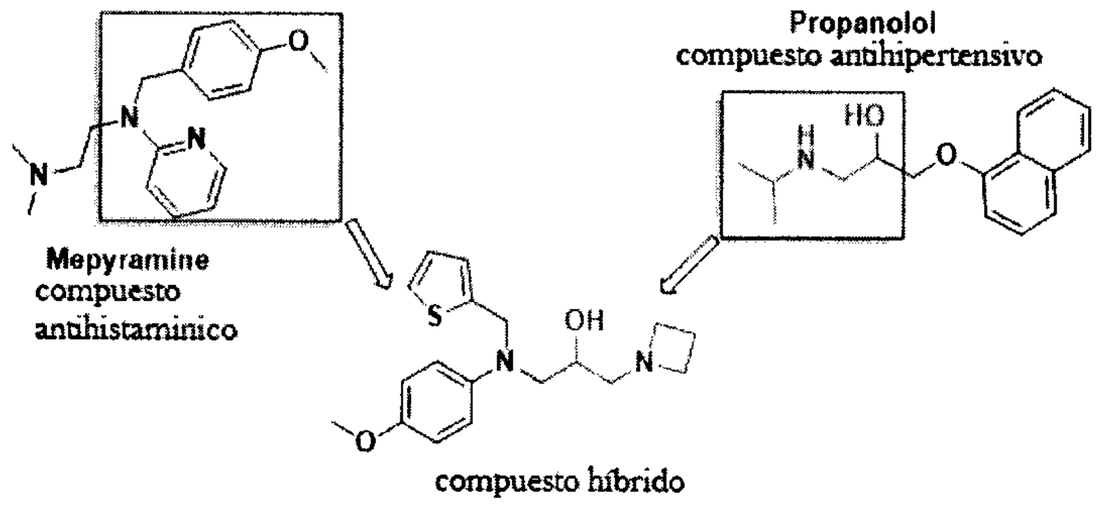
4. La reducción de la imina descrita en 2 y 3 caracterizada porque la adición de ácido bórico/borohidruro de sodio 1.2:1, se realiza adicionando ¼ de la porción total de cada una de las especies intercalándolas (¼ de borohidruro de sodio, ¼ de ácido bórico y se deja en agitación, posteriormente se adiciona otro cuarto de cada uno, y así consecutivamente hasta terminar la adición).

5. El método descrito en la reivindicación 3 caracterizado porque la adición de ácido bórico y borohidruro se realiza en períodos de 15-30 minutos

6. El método descrito en la reivindicación 2 caracterizado porque el ataque nucleofílico de la amina secundaria a la epiclorhidrina se lleva a cabo en la presencia del catalizador óxido mixto (MO´s) Al/Mg

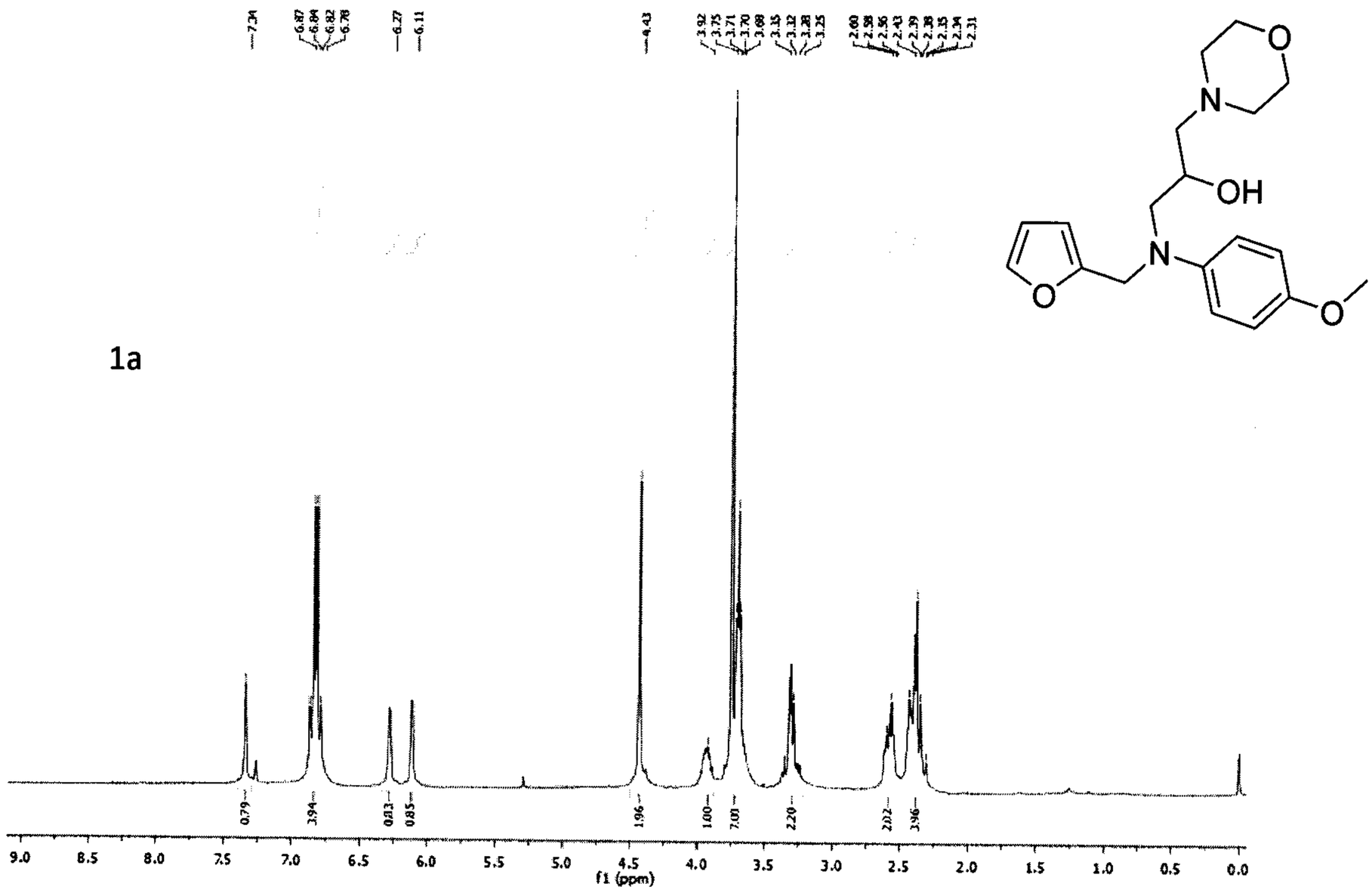
7. El método descrito en la reivindicación 2 y 6 caracterizado porque la relación molar de (MO´s) Al/Mg es de 0.3 a 0.5.

8. La familia de 7 miembros de derivados de etanolaminas descritos en 1, caracterizados por ser moléculas híbridas, que sirven como antihistamínicos o como bloqueadores del receptor acetilcolina o β-adrenérgicos.



RESUMEN

En este trabajo, se obtiene la síntesis de una serie de compuestos con actividad antihistamínica y potencial actividad antihipertensiva, debido a su naturaleza híbrida, a través de una ruta sintética que nos permitió modificar las características principales de nuestros compuestos objetivo; buscando las condiciones de reacción más suaves y eficaces, aplicando conceptos de química verde como: manejo de fuentes alternas de energía, uso de agua y alcoholes para evitar el manejo de disolventes tóxicos, uso de óxidos mixtos (MO´s), para catalizar de manera económica y reutilizable la penúltima etapa de reacción, bajo condiciones básicas. Así como, de manera adjunta se obtienen los resultados de la evaluación de la actividad biológica que éstos presentan como antagonistas de los receptores H1, de 1a generación.



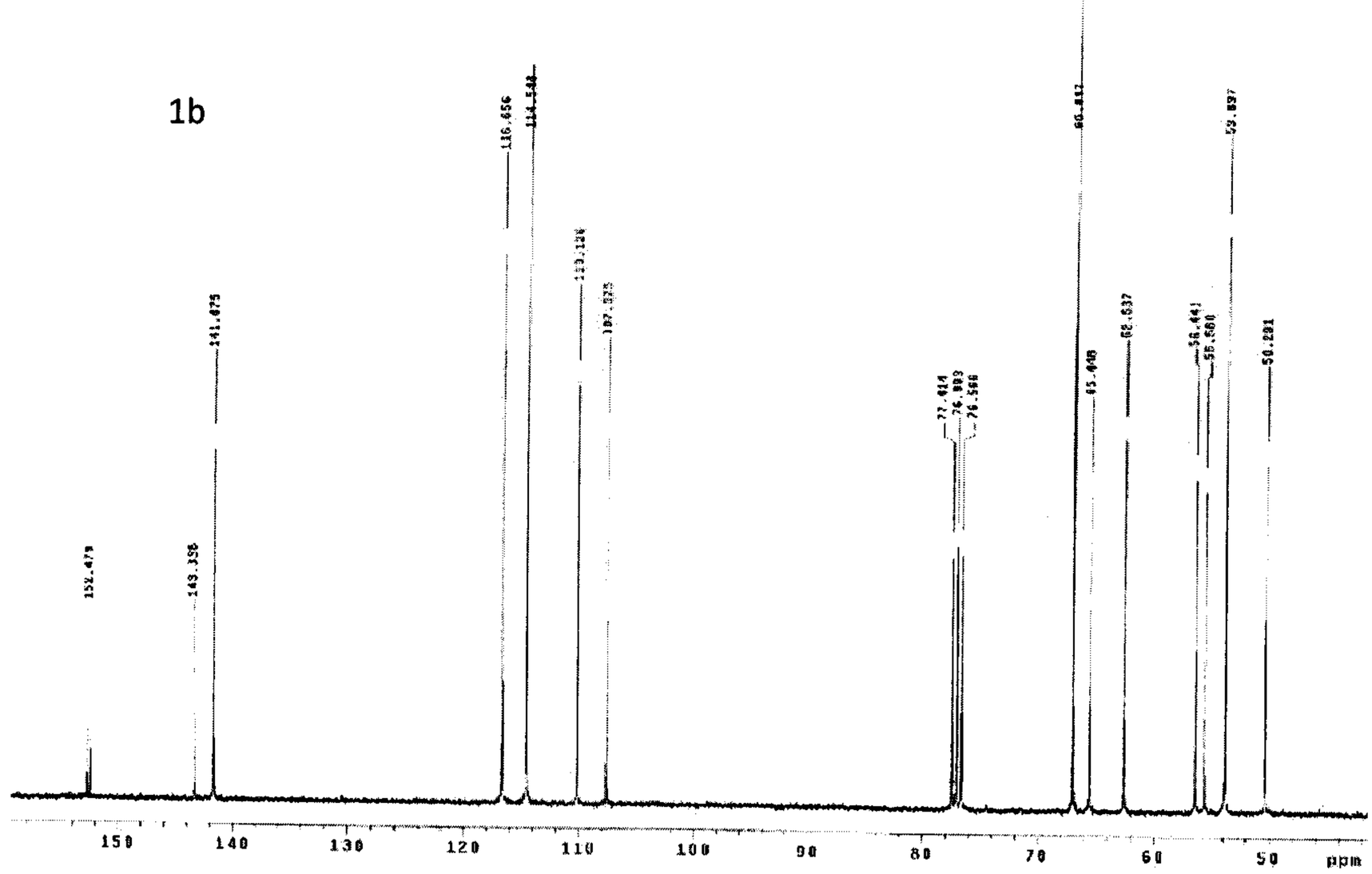
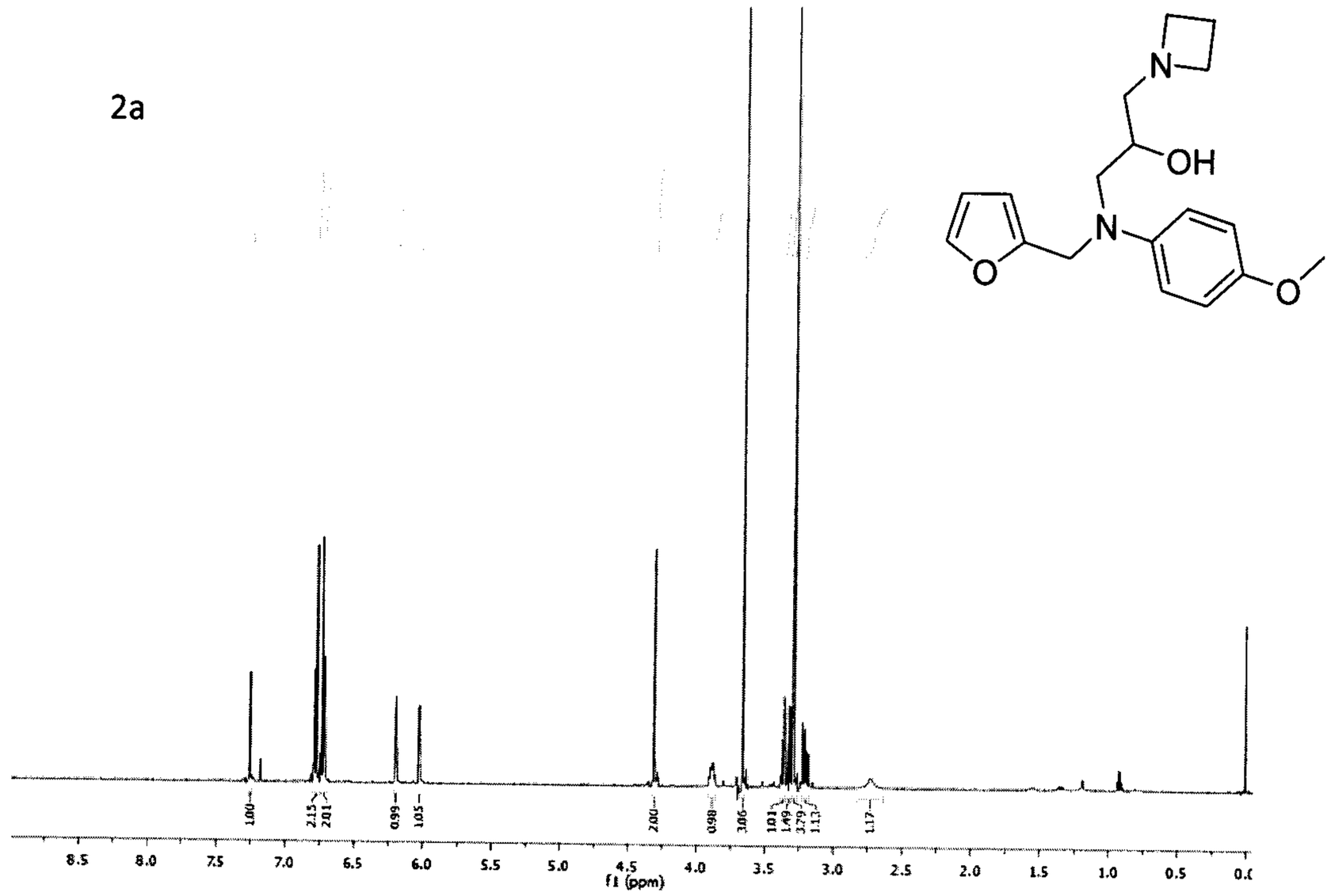


Figura 1

2a



2b

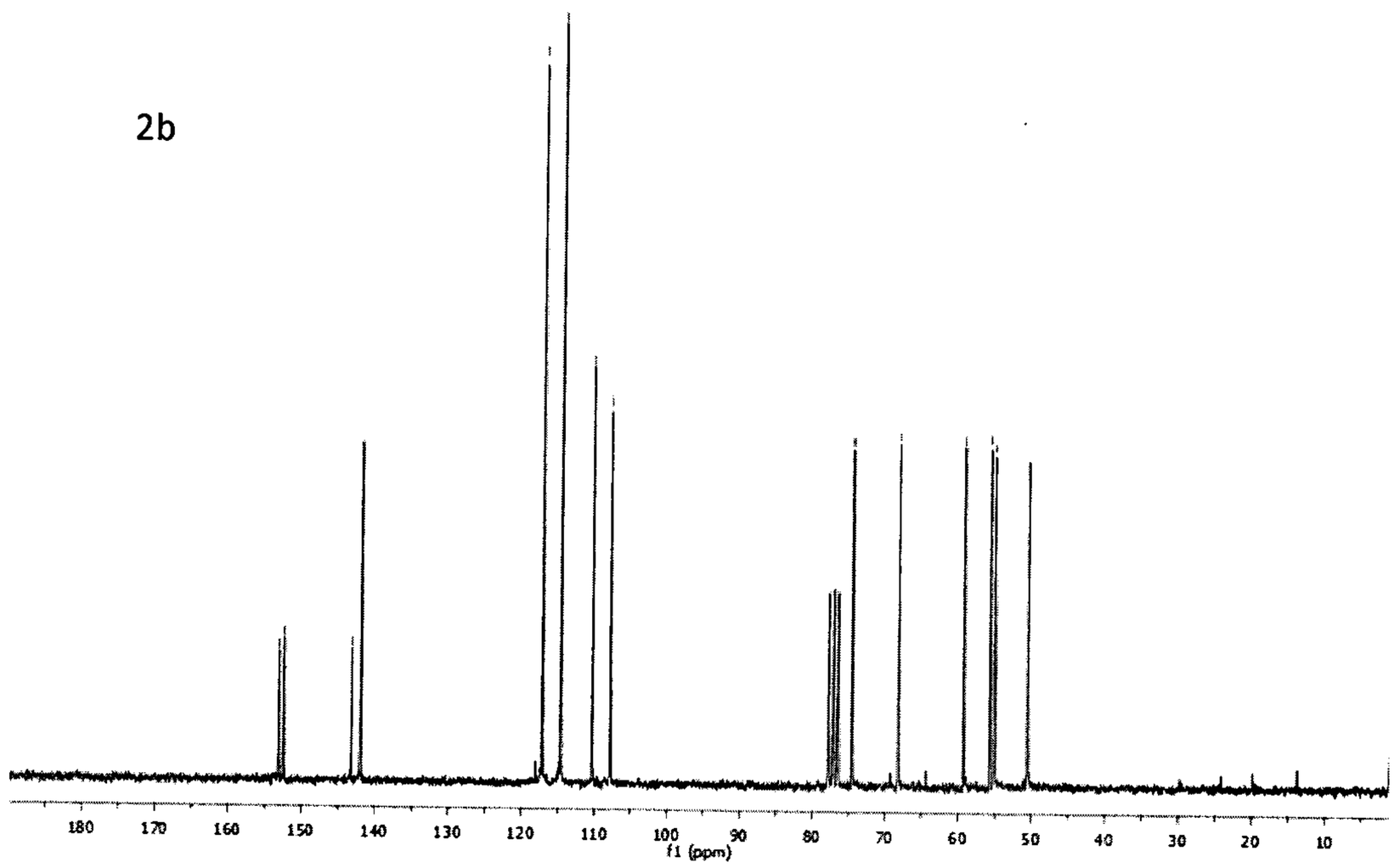
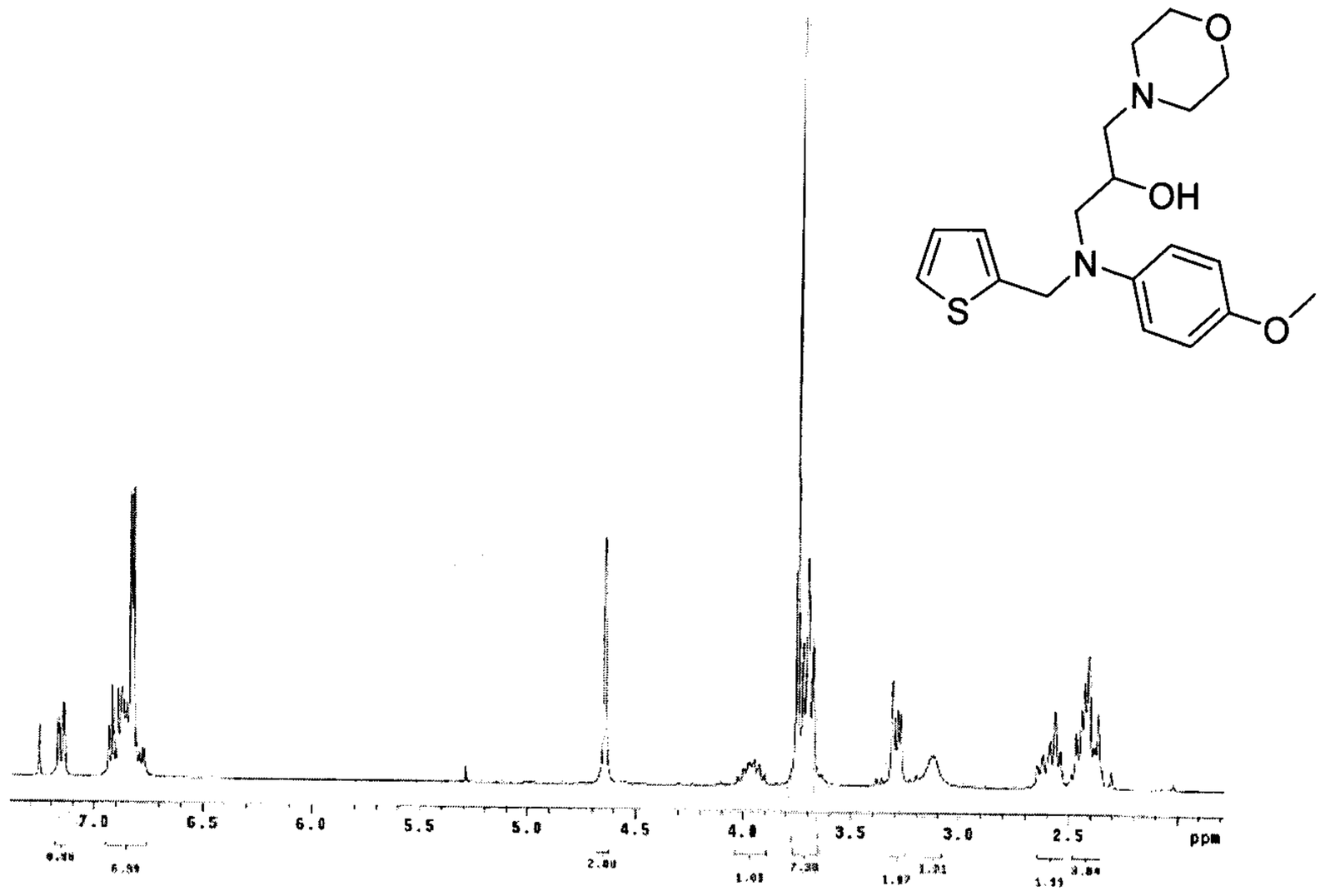


Figura 2

3a



3b

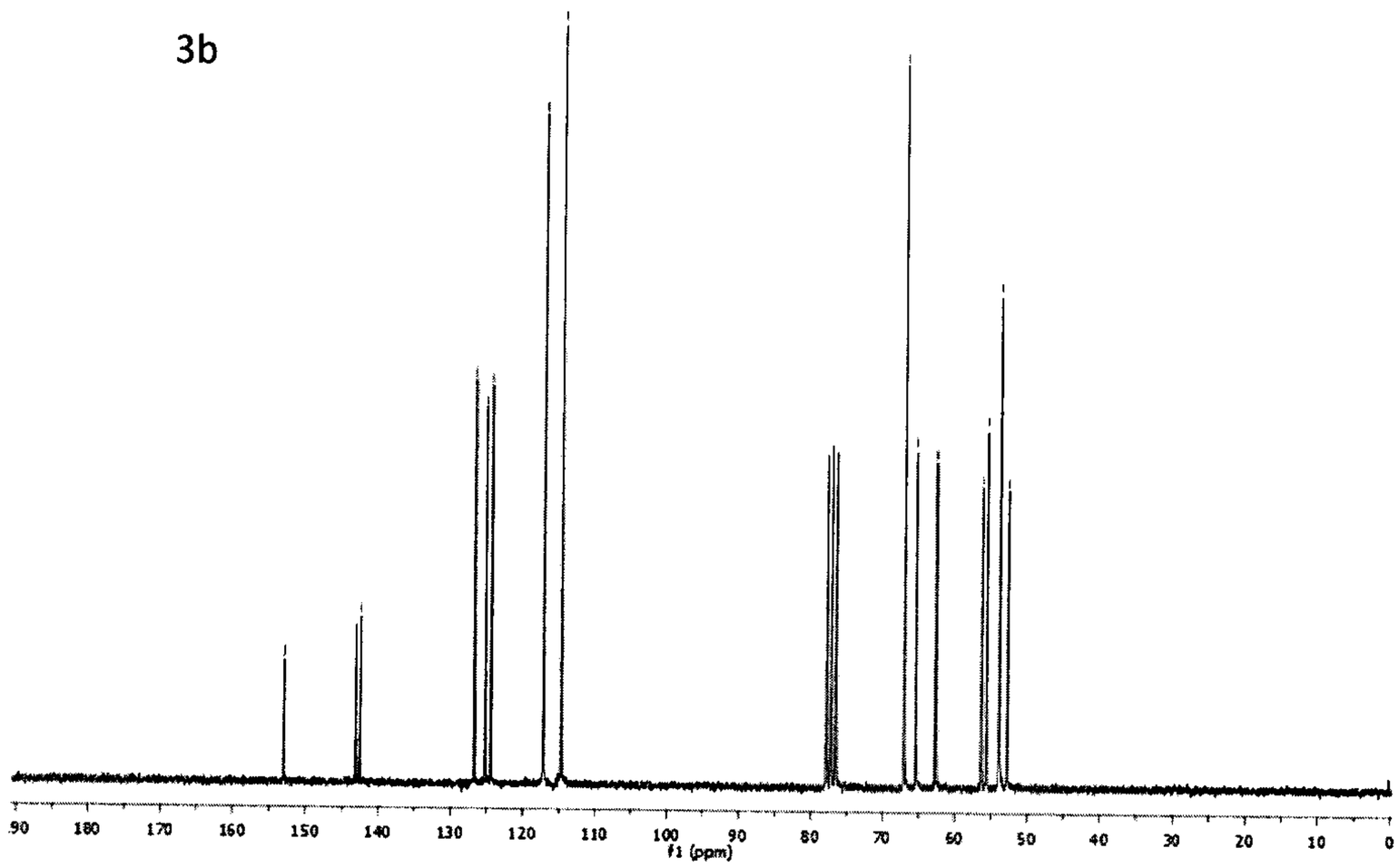
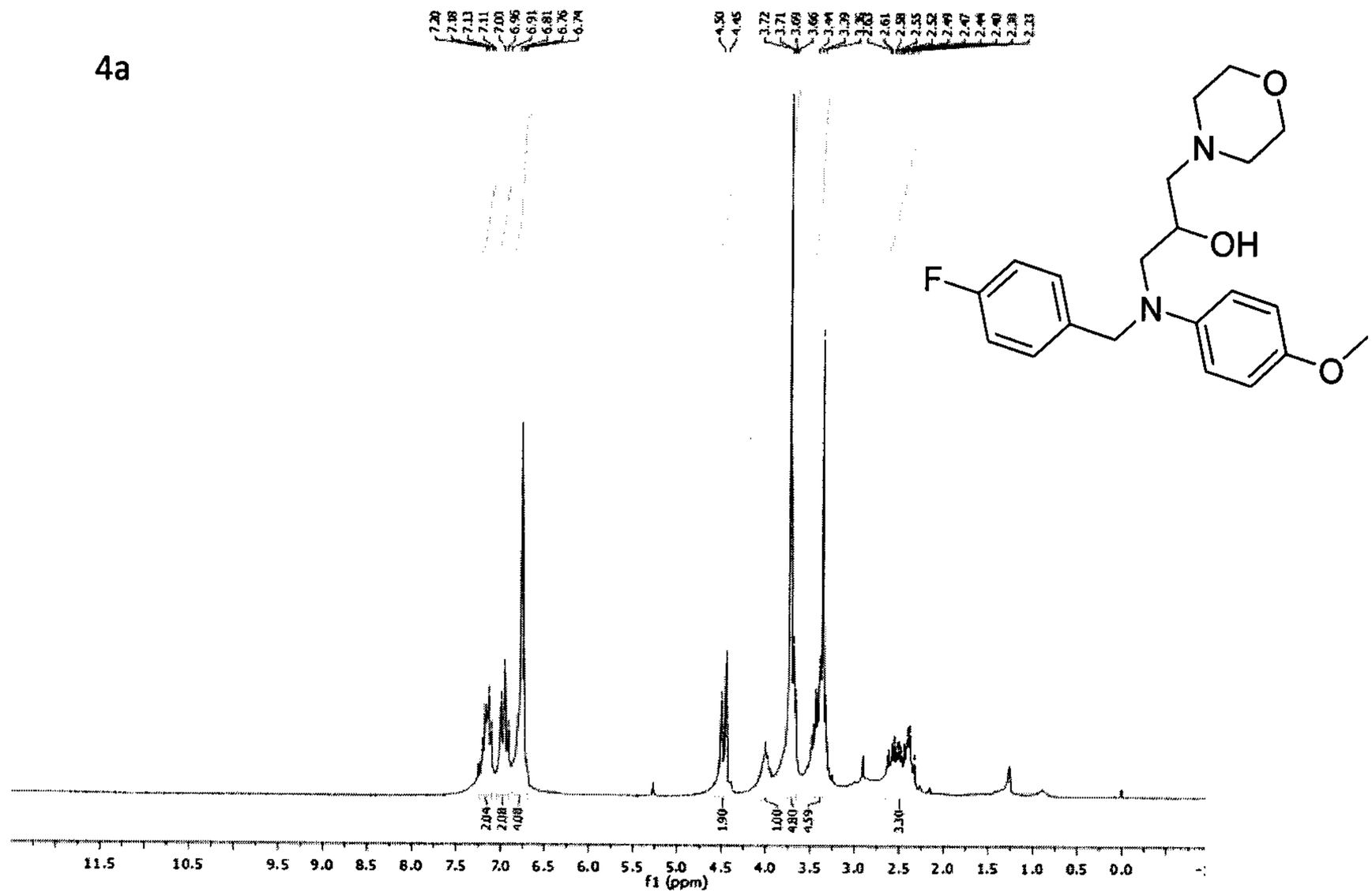


Figura 3

4a



4b

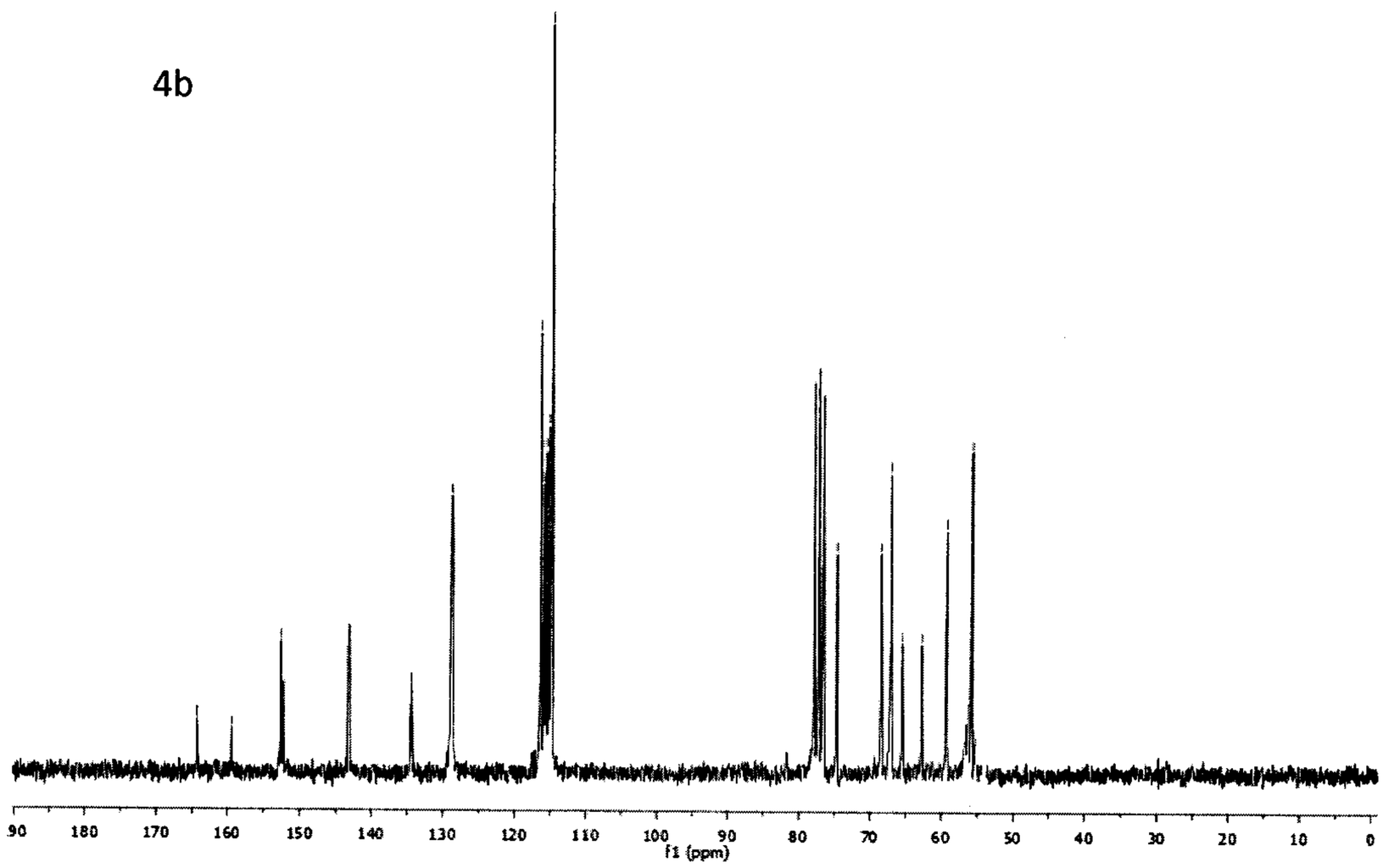
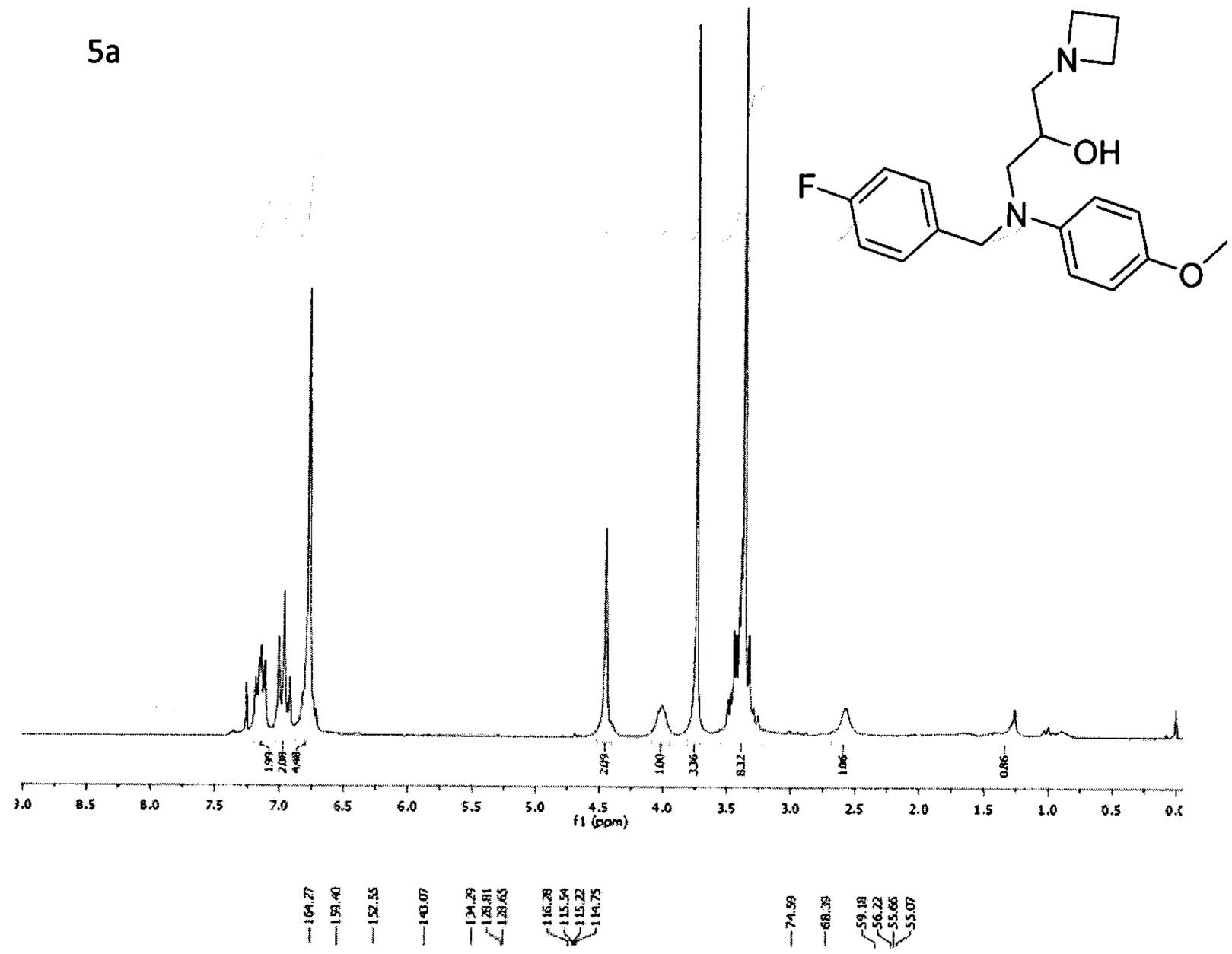


Figura 4

5a



5b

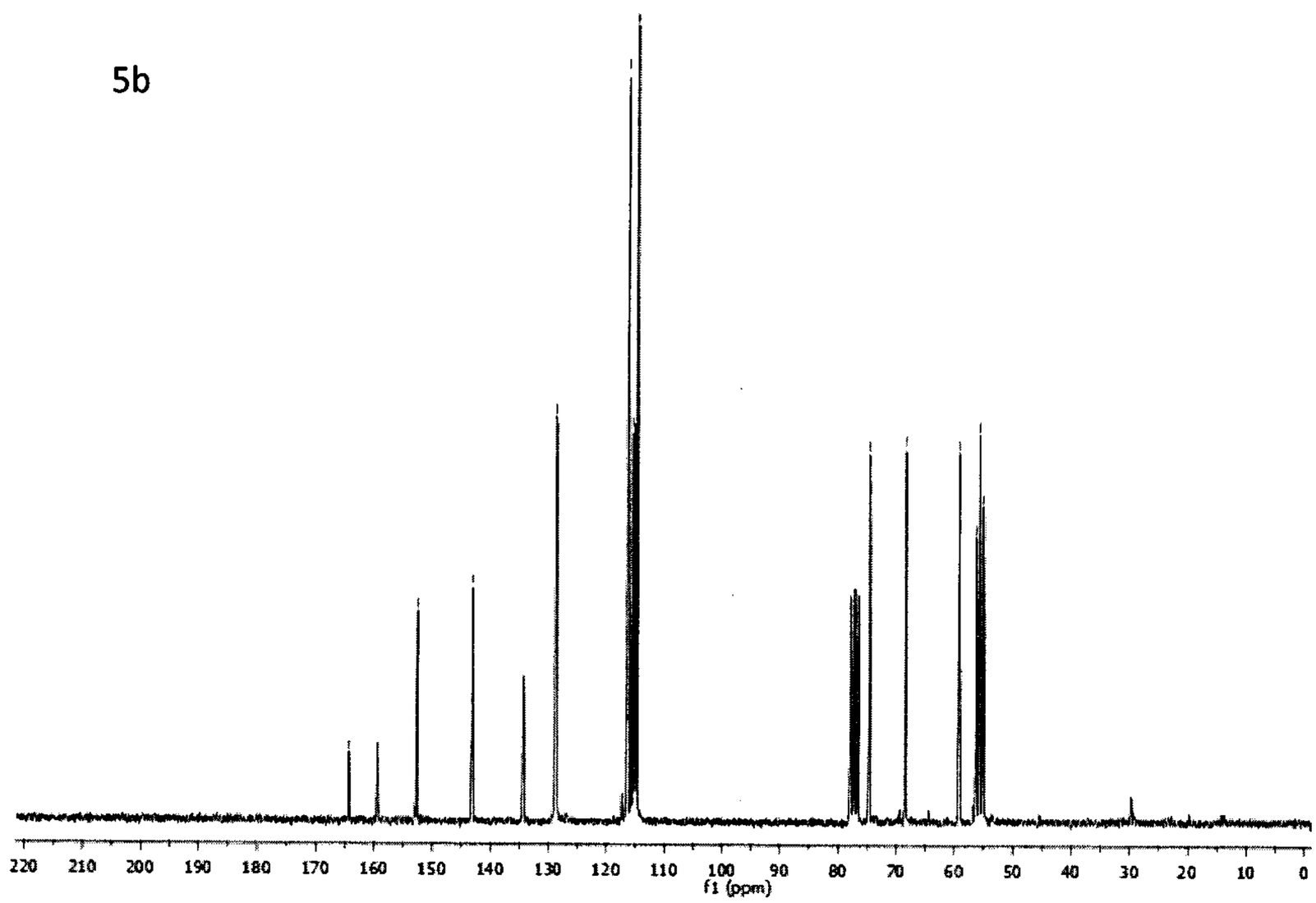
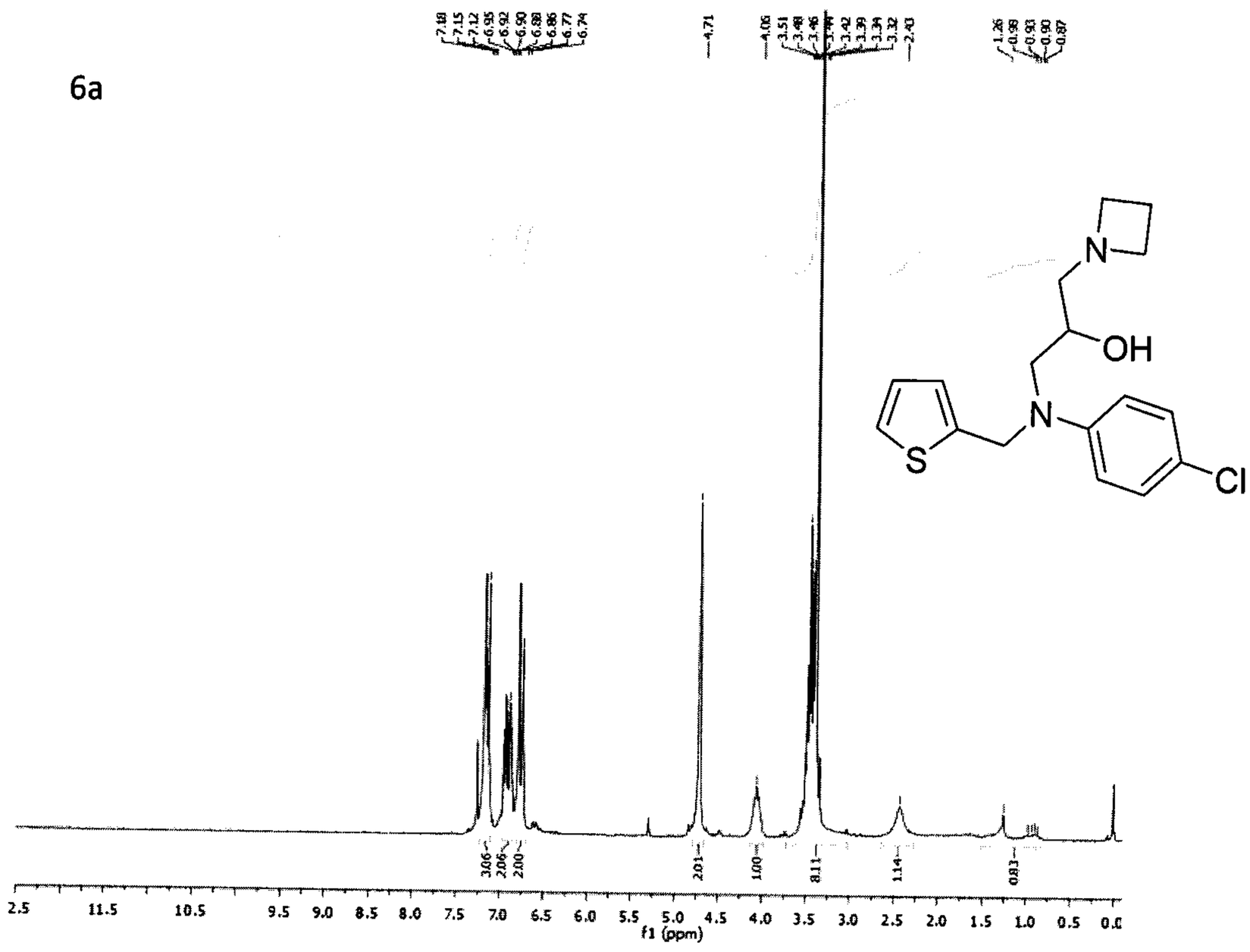


Figura 5

6a



6b

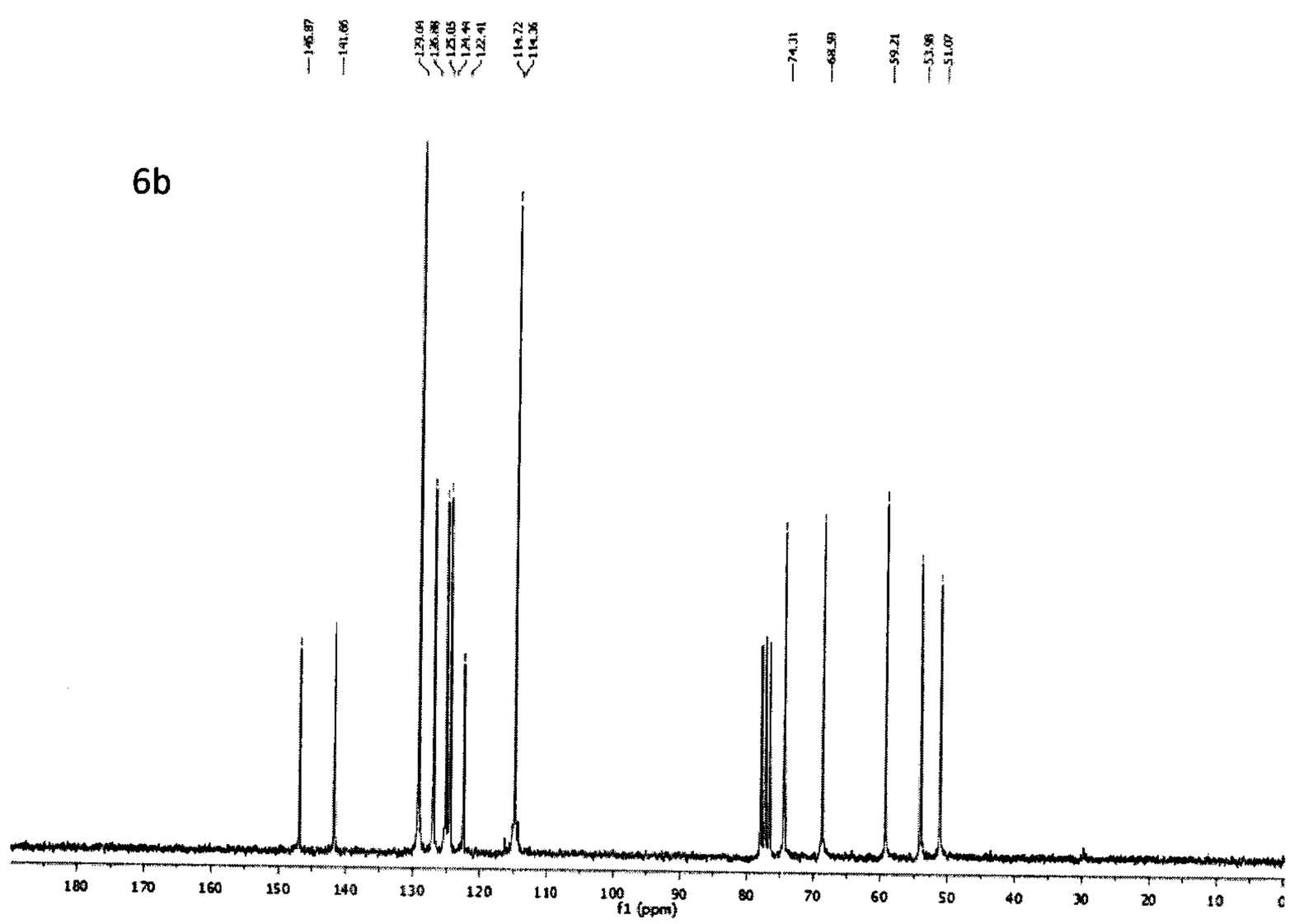
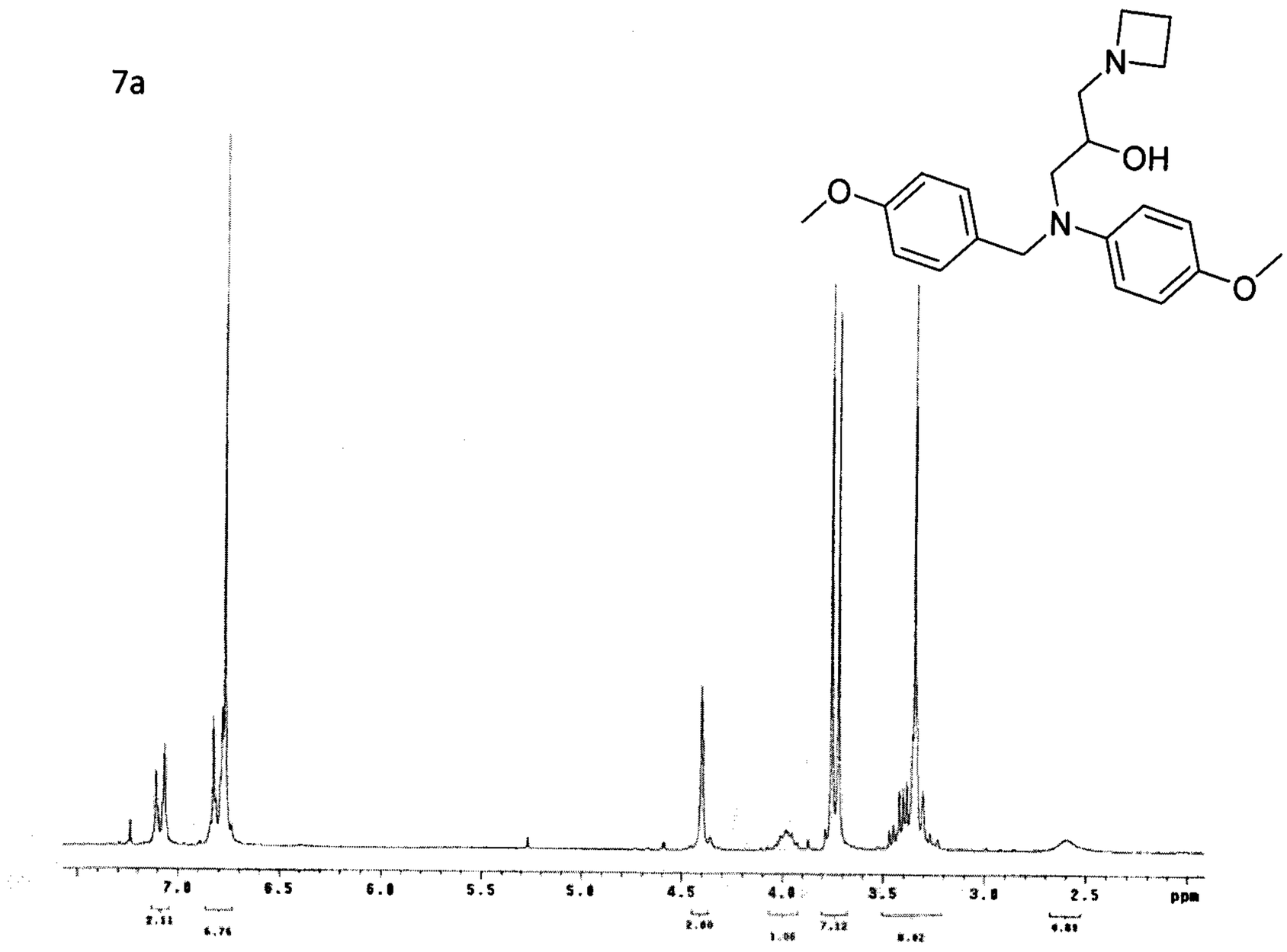


Figura 6

7a



7b

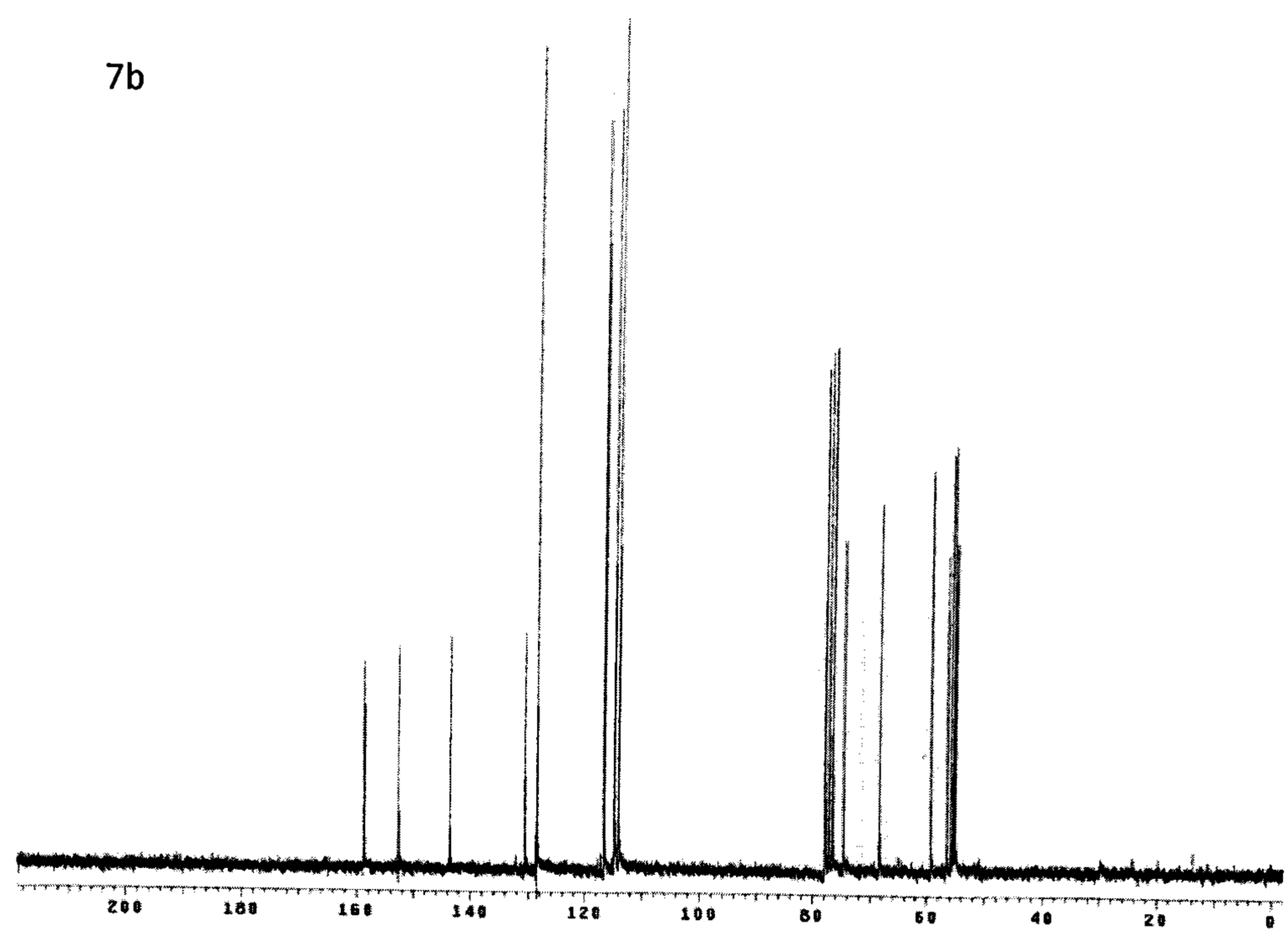


Figura 7