

CAVELIER

ABOG

EDIFICIO

CARRERA 4

BOGOTÁ 8,

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00005913 00000004

Fecha (AMD): 2002-12-23 16:52:06

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios:

(1) 347-3611

(1) 310-4995

WEB SITE: www.cavelier.com

E-MAIL: cavelier@cavelier.com

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

TRÁMITE : 002

EVENTO : 001

ACTUACIÓN : 538

Referencia : Expediente No. 00-005.913

Asunto : Solicitud de patente para: **RELAJANTES
NEUROMUSCULARES DE ARALQUILO Y ARALQUILO
MONO-ACILOXI SUSTITUIDOS**

Solicitante : **NEWLAXANT LLC**

Fecha de solicitud : 01 de febrero de 2000

Publicada en : la Gaceta No. 517 del 27 de Junio de 2002

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 02-83,638 por valor de \$318.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44691 del 31 de-diciembre de 2001.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, **23 DIC 2002**
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12008-801-001-8

 MRE/JFR/ID-000008/WPC12008

Folios: 2

rcio

CIA

Colo 12008-801-001-8

135
H40

2004-10-07
376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 01 de octubre de 2004

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: 09288

REFERENCIA: Radicación No. 00-5913
Tramite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆ Capítulo descriptivo folios 3 a 32;
- ◆ Capítulo reivindicatorio, folios 114 a 119;
- ◆ 1° examen de forma, folio 53;
- ◆ Respuesta técnica al primer examen de forma, folios 112 y 113;
- ◆ Solicitud de la cual se reivindica prioridad, folios 56 a 109;
- ◆ 2° examen de forma folio 136;
- ◆ Solicitud del examen de patentabilidad, folios 138 y 139;

Objeto de la invención:

La presente solicitud cuyo título es "RELAJANTES NEUROMUSCULARES DE ARALQUILO Y ARALQUILO MONO-ACILOXI SUSTITUIDOS". El objeto de la solicitud es los compuestos Bis aminocicloalcanos y bis cicloalcanos derivados que tiene un uso medico como relajantes neuromusculares.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K 31/18.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-La reivindicación 1 muy amplia y especulativa, puesto que los términos *"aralquilo o aralquenilo, monoalcoxi sustituido, alquenilo o alquinilo cicloalcanodicarbonilo, cicloalquenodicarbonilo, o dicarbonilo aromático....alquilo inferior"*, son características químicas de los compuestos, no son estructuras específicas e inequívocas; además en la descripción no aparecen sustentadas todas las estructuras que cumplen con esas características, por lo cual se considera que no están sustentadas enteramente en la descripción y por demás no está delimitado el alcance de la invención.

- El alcance de la reivindicación 1 se dice que es amplia y especulativa porque el alcance no está limitado y no son razonables las generalizaciones de acuerdo con lo descrito y sustentado en los 8 ejemplos, para solicitar la protección de millones de compuestos. A los cuales no se les puede considerar análogos o cercanos, por la gran variabilidad de cada uno de los sustituyentes sin tener ninguna parte fija dentro de la representación Markush a) y b), y por demás solo a los compuestos de los ejemplos únicamente los que tienen los ciclos que conforman el sistema Bis de seis miembros y a los cuales se les probó la actividad.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Reivindicaciones 1 a 26 de los folios 461 a 478, consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró el siguiente documento:

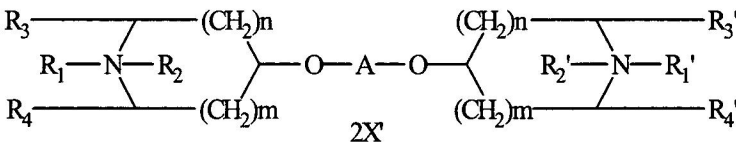
B7
142

Item	Documento	Fecha de publicación	Titulo
D1	US 2.746.964	22-mayo-1956	Dicarboxilic acid esters of N-alkyl-3-hydroxypiperidine and salts thereof

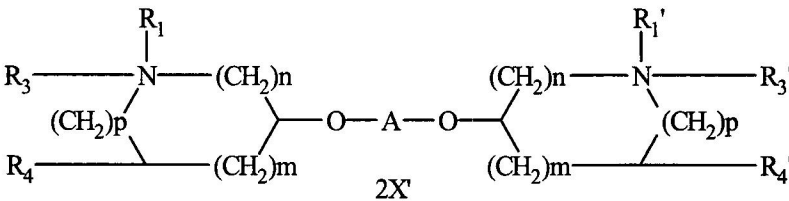
Evaluación de la novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”*.

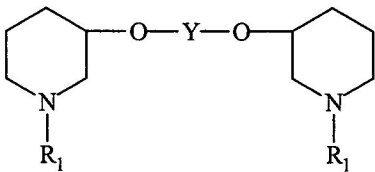
En la solicitud en estudio se reclaman compuestos que comprenden las fórmulas generales:



Y



-La anterioridad D1 enseña los compuestos representados por la fórmula (I)



Y es un radical saturado o insaturado radical dicarboxílico.
Los compuestos de la anterioridad caen dentro de los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, siendo entonces los compuestos de D1 una selección de los compuestos representados con la fórmula Markush b); los compuestos de la solicitud en estudio no son nuevos.

No	Documento:	Reivindicaciones afectadas:	Requisito afectado
D1	US2746964	1, 3, 4, 5, 9	NOVEDAD

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la

138
143

Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n°.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 OCT. 2004

CONCEPTO TÉCNICO	EXAMINADOR TÉCNICO
No. 1265	Código: 202012

United States Patent Office

2,746,964

Patented May 22, 1956

1

2,746,964

DICARBOXYLIC ACID ESTERS OF N-ALKYL-3-HYDROXYPYPERIDINE AND SALTS THEREOF

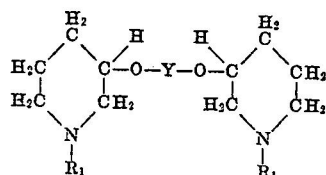
John H. Biel, Milwaukee, Wis., assignor to Lakeside Laboratories, Inc., a corporation of Wisconsin

No Drawing. Application November 2, 1953, Serial No. 389,847

12 Claims. (Cl. 260-294.3)

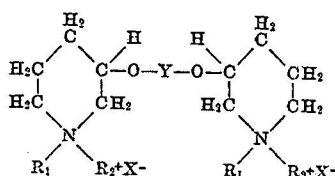
This invention relates to the dicarboxylic acid esters of N-alkyl-3-hydroxypiperidine and the salts thereof.

I have discovered and synthesized a group of new and superior anti-spasmodic compounds, the therapeutic action of which is analogous to curare. The new compounds of this invention may be designated generally as the dicarboxylic acid esters of N-alkyl-3-hydroxypiperidine and the salts thereof. The dicarboxylic acid esters of N-alkyl-3-hydroxypiperidine have the following structural formula:



wherein R₁ is a lower alkyl or an aralkyl radical in which the aryl is phenyl and the alkyl group of the aralkyl radical is a lower alkyl, and Y is a saturated or an unsaturated dicarboxylic acid radical.

The salts of the above compounds have the following structural formula:



wherein R₁ is a lower alkyl or an aralkyl radical in which the aryl is phenyl and the alkyl group of the aralkyl radical is a lower alkyl; R₂ is hydrogen, a lower alkyl or an aralkyl radical in which the aryl is phenyl and the alkyl group of the aralkyl radical is a lower alkyl; Y is a saturated or unsaturated dicarboxylic acid radical having from 2 through 10 carbons; and X is the negative ion of a non-toxic acid. By a non-toxic acid I mean one that is non-toxic when taken in therapeutic dosages.

It is to be noted that the salts may be the acid addition and quaternary ammonium salts which are generally soluble in water. Therefore, they constitute a preferred form of the invention.

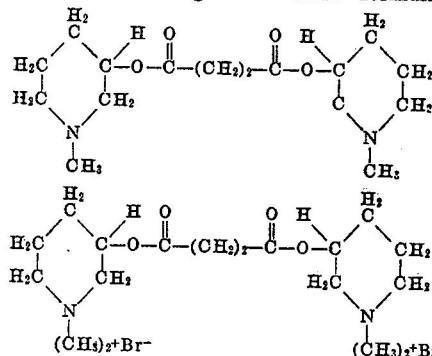
Salts of the compounds which comprise this invention may be prepared by reacting the basic dicarboxylic acid esters of N-alkyl-3-hydroxypiperidine with non-toxic acids or the esters thereof. Examples of the salts which may be prepared include halide, sulfate, phosphate, tartrate, benzoate, acetate, cinnamate, mandelate, succinate, citrate, and the like.

The esters are prepared by the condensation of a dicarboxylic acid chloride with N-alkyl-3-hydroxypiperidine in the presence of triethylamine. Due to the presence of two asymmetric carbon atoms in the case of the dibasic esters, two racemic forms (diastereoisomers) of different melting points are obtained. The following examples serve to illustrate the above invention:

2

Example 1

A. Di-(N-methyl-3-piperidyl)-succinate and its dimethobromide salt, having the structural formulae:



To 23.0 g. (0.20 mole) of N-methyl-3-hydroxypiperidine, and 25.0 g. (0.25 mole) triethylamine in 100 cc. of benzene was added with stirring and cooling 15.5 g. (0.10 mole) of succinyl chloride. The mixture was allowed to stir at room temperature for twenty hours and then refluxed for four hours. The reaction mixture was clarified by filtrations. The filtrate was distilled in vacuo and the product collected at 151-152° C. (0.05 mm.); yield 18 g. (58%).

Anal.—Calcd. for C₁₆H₂₈N₂O₄: N, 8.98. Found: N, 8.86.

To 12.0 g. (0.039 mole) of the basic ester contained in 50 cc. of isopropyl alcohol was added 7.4 g. (0.078 mole) of methyl bromide. The mixture was allowed to stand at 30° C. for 2 days and the precipitate collected by filtration; yield 4.4 g., M. P. 164° C. with decomposition.

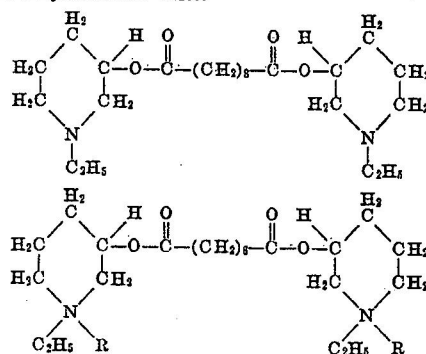
Anal.—Calcd. for C₁₈H₃₄Br₂N₂O₄: Br, 31.88; N, 5.57. Found: Br, 31.80; N, 5.65.

The filtrate obtained from the above preparation was allowed to stand for one day at room temperature and a white, crystalline precipitate appeared which was collected by filtration; yield 11.2 g., M. P. 145-147° C.; yield 11.2 g.

Anal.—Calcd. for C₁₈H₃₄Br₂N₂O₄: Br, 31.88; N, 5.57. Found: Br, 31.72; N, 5.56.

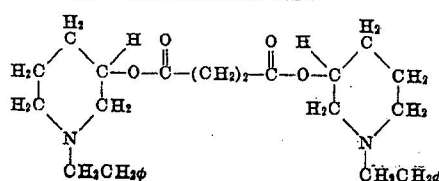
Other new compounds prepared essentially by the same method as set forth in Example I have the following structural formulae:

B. Di-(N-ethyl-3-piperidyl)-sebacate, its hydrochloride and dibenzylbromide salts.



wherein R was HCl and CH₂PhBr for the hydrochloride and dibenzylbromide salts, respectively.

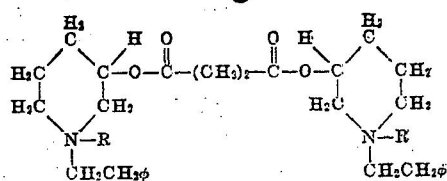
C. Di-(N-2'-phenylethyl-3-piperidyl)-succinate; its hydrochloride and dimethobromide salts.



140
145

2,746,964

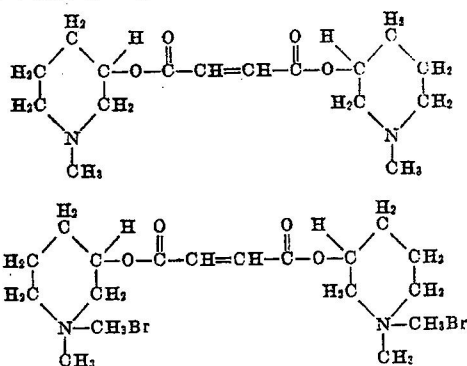
3



wherein R was HCl and CH₃Br for the hydrochloride and dimethyl bromide salts, respectively.

Example II

Di-(N-methyl-3-piperidyl) maleate and its dimethobromide salt, having the structural formulae:



A mixture containing 36.0 gm. (0.25 mole) of dimethyl-maleate, 57.5 g. (0.50 mole) of N-methyl-3-hydroxypiperidine, 1.25 g. sodium methoxide in 500 cc. of n-heptane was refluxed with stirring and the methanol separated in a Dean-Stark separator. The reaction mixture was clarified by filtration, the heptane removed from filtrate by distillation and the residual liquid fractionated by distillation in vacuo, yield 20.6 g. (27%), B. P. 163–165° C.

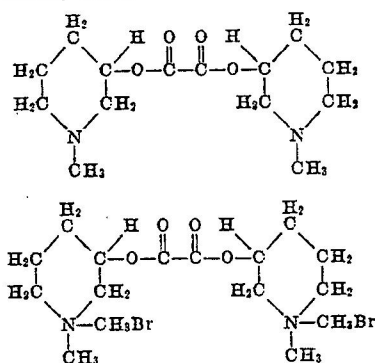
Anal.—Calcd. for C₁₆H₂₆N₂O₄: N, 9.03. Found: N, 8.81.

Into a solution containing 14 g. (0.045 mole) of the basic diester in 50 cc. isopropyl alcohol was passed 8.5 g. (0.090 mole) of methyl bromide. The white, crystalline precipitate was separated by filtration and washed with isopropyl alcohol, yield 15 g. (67%), M. P. 248–250° C.

Anal.—Calcd. for C₁₈H₃₂Br₂N₂O₄: Br, 32.00; N, 5.60. Found: Br, 31.82; N, 5.47.

Example III

Di(N-methyl-3-piperidyl)-oxalate and its dimethobromide salt; having the structural formulae:



To 23.0 g. (0.20 mole) of N-methyl-3-hydroxypiperidine, 24.0 g. (0.24 mole) triethylamine in 100 cc. of benzene was added dropwise with cooling to 40–50° C. 12.7 g. (0.10 mole) oxalkyl chloride dissolved in 50 cc. benzene. The mixture was stirred at room temperature for three hours and then refluxed for two hours. Triethylamine hydrochloride was removed by filtration and washed with benzene. The filtrate was fractionated and the product collected at 145–148° C. (0.12 mm.), yield 12 g. (42%).

4

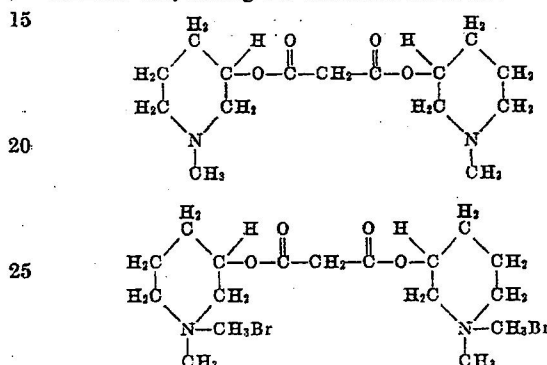
Anal.—Calcd. for C₁₄H₂₄N₂O₄: N, 9.87. Found: N, 9.30.

To 11.0 g. (0.39 mole) of the basic diester dissolved in 75 cc. of isopropyl alcohol was added 15 g. (0.16 mole) of methyl bromide and the mixture allowed to stand at room temperature. The white, crystalline precipitate was washed with isopropyl alcohol, yield 5.0 g. (27%); M. P. 298–299° C. dec.

Anal.—Calcd. for C₁₆H₃₀Br₂N₂O₄: Br, 33.75; N, 5.92. Found: Br, 34.55; N, 6.38.

Example IV

Di-(N-methyl-3-piperidyl) malonate and its dimethobromide salt, having the structural formulae:



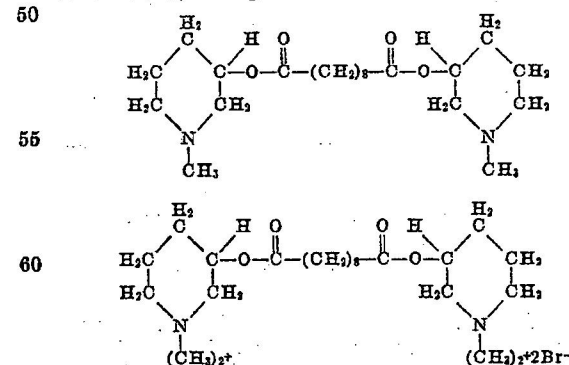
A mixture containing 26.4 g. dimethyl malonate, 46.0 g. (0.40 mole) N-methyl-3-hydroxypiperidine and 0.7 g. sodium methoxide in 250 cc. of n-heptane was stirred and refluxed for 4 hours and the methanol collected in a Dean-Stark separator. The reaction mixture was clarified by filtration and the filtrate fractionated by distillation. The product was collected at 173–182° C. (1.0–1.5 mm.), yield 21.3 g. (35%).

Anal.—Calcd. for C₁₈H₂₆N₂O₄: N, 9.40. Found: N, 9.20.

To 14.0 g. (0.047 mole) of the basic diester dissolved in 60 cc. isopropyl alcohol was added 9.0 g. (0.094 mole) methyl bromide. The mixture was allowed to stand at room temperature. A yellow oil precipitated which was ether insoluble, water soluble and gave a test for ionic bromide. The oily product, however, did not yield to crystallization.

Example V

Di-(N-methyl-3-piperidyl)-sebacate and its dimethobromide salt, having the structural formulae:



In a 500 ml. 3-necked round bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, reflux condenser, with a potassium hydroxide drying tube, dropping funnel, thermometer and mantle, place 23.0 g. (0.2 M) N-methyl-3-hydroxypiperidine, 100 ml. anhydrous toluene, and 14.2 g. (0.24 M) triethyl amine. Add dropwise with stirring 23.9 g. (0.1 M) sebacyl dichloride and 100 ml. anhydrous toluene, then stir and reflux the cream colored suspension for 1.25 hours. Filter while hot, remove toluene in vacuo and distill residue. B.=203–206° (0.035 mm.), 21.8 g., 55.1% yield.