

131

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-008673- -00014-0000

Fecha: 2009-01-22 10:33:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 19

2524/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **03-008.673**
Solicitud de patente a nombre de **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**, domiciliada en Raritan, New Jersey solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11623 notificado por fijación en lista el 12 de septiembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2396, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se especificó la cantidad del enantiómero presente en la composición farmacéutica de la solicitud y la presencia del portador farmacéuticamente aceptable dentro de las antiguas reivindicaciones 1 a 3 presentadas con mi memorial del 13 de febrero de 2008.

En este sentido, me permito decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente divulgación y se realizaron con el ánimo de especificar la composición farmacéutica de la invención.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos de caja No. 09-2,859; 09-2,711; 09-2,170 y 09-2,758 todos del 13 de enero de 2009, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

2. Modificaciones no aceptadas

De forma equivocada la Superintendencia de Industria y Comercio decidió no aceptar las modificaciones presentadas con mi memorial del 13 de febrero de

2008 dando como argumento una errónea interpretación de los artículos 34 y 51 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En efecto, la Superintendencia de Industria y Comercio señala que

“Respecto al introducción de materia la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones tiene establecido en el "Art. 51, El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas.”

“Por lo que queda claro que la protección conferida se determina por el contenido de las reivindicaciones y la descripción y dibujos son solamente materia para interpretarlas; y por el Art. 34, El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. ” (El subrayado es nuestro).

*“La norma Indica claramente que, si bien el solicitante podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite, en la modificación realizada **no se permite ampliar el alcance de la protección** que corresponde **a las reivindicaciones en la solicitud inicial** y no solo se amplió el alcance sino que además se cambió el ámbito de las reivindicaciones. Por lo tanto **el alcance de la protección inicial, corresponde solamente** a la materia contenida en las **reivindicaciones originalmente presentadas**. Por lo tanto y en conclusión las modificaciones realizadas sobre dicho capítulo reivindicatorio original, **no se permiten**, ya que modifican el objeto inicial de protección, ni tampoco se permite **cambiar de ninguna manera el ámbito de las reivindicaciones**.”* (El resaltado es nuestro)

Es claro que esa entidad está extralimitando sus alcances y funciones, ya que deliberadamente está interpretando la norma andina cuando dicha función le corresponde al Tribunal Andino de Justicia. En ningún aparte del Decreto 2153 de 1992, se señala como función de esa Superintendencia y mucho menos de la División de Nuevas Creaciones, la interpretación de normas. Cito entonces el mencionado artículo, en donde aparecen claras y especificadas las funciones de esa División:

“Artículo 16.- Funciones de la División de Nuevas Creaciones. Son funciones de la división de nuevas creaciones:

1. *Tramitar las solicitudes de patente de invención y de modelos de utilidad;*
2. *Tramitar las solicitudes de licencias obligatorias y de prórroga en los casos previstos en la ley;*
3. *Tramitar las licencias de explotación, traspasos, cambios de nombre y domicilio y prórrogas relacionadas con los modelos de utilidad;*
4. *Estudiar la procedencia de la caducidad de los derechos conferidos por las patentes y modelos de utilidad;*

5. *Llevar los archivos y registros de las patentes y modelos de utilidad;*
6. *Absolver las consultas de los asuntos atinentes a las funciones de la división;*
7. *Preparar el material para la elaboración de la Gaceta de la Propiedad Industrial en lo referente al área a su cargo;*
8. *Los demás que se le asignen de acuerdo con la naturaleza de la dependencia."*

Por el contrario, de conformidad con el "Reglamento Interno del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina", Título I, Capítulo I, Artículo 2 "*La misión jurisdiccional del Tribunal, en los límites de la competencia que le atribuye su Tratado de Creación, es la de declarar el derecho de la Comunidad Andina y asegurar su aplicación e interpretación uniforme en los Estados miembros.*" (El subrayado fuere de texto). Lo anterior indica que la Superintendencia de Industria y Comercio no está aplicando una norma clara, sino que está dando significados y alcances que la misma no tiene, tomándose atribuciones que, como bien quedó demostrado en este escrito, no tienen ningún fundamento legal.

Ahora bien, si en gracia de discusión a la Superintendencia de industria y Comercio le correspondiera interpretar las normas andinas, no son claros los criterios que esa Superintendencia utilizó para interpretarlas.

Si bien, el artículo 34 de la Decisión 486 otorga la facultad al solicitante para hacer modificaciones dentro del trámite, indica la norma que: "*El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.*" (El resaltado es nuestro). Resulta errada la afirmación del folio 126 donde el señor examinador afirma que la modificación no podrá "*ampliar el alcance de la protección que corresponde a las reivindicaciones en la solicitud inicial*" (el resaltado es nuestro), puesto que el artículo en cuestión no trae tal restricción que sólo puede existir por vía de consagración lega. Esto es, que si la Superintendencia de Industria y comercio desea incluir tal prohibición debe entonces requerir una reforma de la norma andina al legislador y no introducir restricciones que únicamente puede hacer el legislador andino.

Sin embargo, si el legislador andino hubiese querido señalar tal restricción, hubiera incluido de manera expresa que la modificación no podría ampliar el contenido de las reivindicaciones y no habría indicado que lo que no se podía ampliar era la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Ahora bien, de forma clara el legislador andino **SÍ** consagró en el artículo 28 de la Decisión 486 qué se entiende por "divulgación", al señalar: "*La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda*

ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información...” (el subrayado es nuestro). Así, no queda duda alguna que el mencionado artículo identifica como una divulgación a la descripción de la invención, cuando señala que “La descripción deberá divulgar la invención” para indicar de forma seguida que la descripción cubre la invención cuando señala que “La descripción de la invención...”

No solamente esa entidad le dio una interpretación totalmente errónea al mencionado artículo 34, sino que decide complementar su descabellada interpretación con el artículo 51 de la norma andina. Dicho artículo 51 se encuentra en el Capítulo V de la Decisión 486 que hace referencia a los derechos que confiere la patente, motivo por el cual el alcance o contenido de este artículo en mención, se encuentra encaminado a determinar el alcance de la patente ya concedida y no resulta procedente argumentar que no se pueden realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio original basándose en el artículo 51, cuando claramente el artículo 34 que pertenece al capítulo III de las solicitudes de patente, faculta al solicitante a modificar la solicitud siempre y cuando dicha modificación no amplíe la divulgación de la solicitud original, entendiéndose divulgación por el contenido total de la solicitud (Resumen, descripción y reivindicaciones).

Adicionalmente, la Decisión 486 no hace alusión alguna al hecho que el solicitante no pueda buscar protección para objetos diferentes que se encuentren dentro de la misma descripción de la solicitud. Nuevamente subrayamos el hecho que el concepto emitido por ese despacho sobre el artículo 34, es errado, pues dicho artículo es claro en indicar que las reivindicaciones se pueden modificar sin importar cual haya sido la redacción originalmente presentada. En consecuencia, el capítulo reivindicatorio presentado con mi memorial del 13 de febrero de 2008 se encuentra dentro de los parámetros del artículo 34 y por lo tanto debe ser aceptado por ese despacho.

De otra parte, es necesario señalar que la interpretación dada por el examinador no solamente resultar errada como se demostró anteriormente, sino que también es contradictoria a la luz de lo indicado en el concepto No. **08 58560 del 21 de Agosto de 2008**, donde ese despacho se pronuncia sobre el tema de la siguiente manera:

“El artículo 34 de la Decisión 486 prevé que *“El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”*. (Resaltado y subrayado fuera del texto).

En tal virtud, solo el peticionario en cualquier momento del trámite y de considerarlo conveniente, podrá modificar la solicitud originaria, entre otros, para efectos de aclarar y/o precisar el objeto de la protección inicialmente expuesta, claro está, siempre y cuando dicha modificación no se trate de una ampliación. Resulta pertinente tener en consideración que tales modificaciones deben ser claras y concisas, estar debidamente sustentadas en el respectivo capítulo descriptivo y deben cumplir con el requisito de unidad de invención de que trata el artículo 25 de la Decisión 486.

En este punto, es pertinente traer a colación lo que sobre la figura de las modificaciones ha dicho el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, dentro del Proceso 21-IP-2000, en los siguientes términos:

*“(...) En efecto, conforme a lo dispuesto por el artículo 17 de la decisión 344, el peticionario de una patente **puede modificar su solicitud, redactando nuevamente las reivindicaciones, aclarando determinados pasajes de la descripción del invento, o en fin retomando aspectos de aquella que puedan dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración.***

“La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que esta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cual haya sido la redacción originalmente propuesta, por lo que aún cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”.(Resaltado y subrayado fuera del texto)” (El resultado es nuestro).

La clara contradicción entre el concepto anteriormente nombrado y la equivocada posición de la Superintendencia de Industria y Comercio en este caso, deja absolutamente clara la falta de aplicación por parte de esa entidad del principio de seguridad jurídica, por medio del cual se protege la libertad ciudadana y a su vez permite el desarrollo económico, ya que una caprichosa variación de los criterios- como en este caso- pone en riesgo la libertad individual, la estabilidad de las

relaciones entre los particulares, la estabilidad de los contratos y en general de las transacciones comerciales entre los particulares. Definitivamente, los administrados no sabemos a qué atenernos con esa entidad que de forma arbitraria y de acuerdo con el proceder y parecer de cada examinador tiene una política diferente en cada materia.

Le recordamos a esa entidad que la Corte Constitucional se ha pronunciado innumerables veces en relación con este principio de la seguridad jurídica, como en la sentencia SU-047 de 1997 para señalarle a los jueces que debe haber respeto a los precedentes por parte de todos los tribunales, lo cual quiere decir que estos precedentes son como las políticas que guían las decisiones de los jueces en casos particulares y concretos por los siguientes motivos:

1. Por elementales consideraciones de seguridad jurídica y de coherencia del sistema jurídico, por las cuales las decisiones de los jueces deben ser raxonablemente previsibles.
2. Debido a la seguridad jurídica.
3. Un virtud del principio de igualdad, puesto que no es justo que casos iguales sean resueltos de manera distinta por un mismo juez.
4. Como mecanismo de control de la propia actividad judicial, que obliga a decidir el problema que le es planteado de una manera que estaría dispuesta a aceptar en otro caso diferente pero que presente caracteres análogos.

Si esto es así para un juez de la república no menos debe ser para esa entidad cuyos funcionarios deben actuar dentro de los parámetros dados por la Constitución, los principios, la jurisprudencia y no menos la LEY. Le recordamos a esa Superintendencia que el artículo 123 de la Constitución Nacional indica que *“los servidores públicos están al servicio del estado y de la comunidad; ejercerán sus funciones en la forma prevista por la Constitución, la ley y el reglamento.”* De esta forma, el examinador de patentes en aras de mantener el principio de seguridad jurídica ha debido aplicar la teoría del concepto emitido por la oficina jurídica de esa entidad, abstenerse de interpretar normas ya que no son su función y mantenerse dentro de las funciones otorgadas por el decreto 2153 de 1992.

Ahora bien, desde el punto de vista técnico, se dirige la atención de ese despacho a las páginas 26 a 30 de la descripción de la presente solicitud, donde se sustenta que uno de los objetos de la invención son las composiciones farmacéuticas con las cuales se puede llevar a cabo el tratamiento del dolor neuropático. Es más, la página 19 muestra las cantidades terapéuticamente efectivas del enantiómero de fórmula (1).

En este orden de ideas, las composiciones de la invención, que son un objeto contemplado en el alcance de la solicitud, sí se encuentran debidamente sustentadas en la descripción. De hecho, en la página 23 se establece que: *"De preferencia, una composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria tal como una tableta, píldora, cápsula, capleía, gelcap, pastilla, granulo, polvo, solución o suspensión parenteral estéril, aerosol medido o spray líquido, gota, ampolleta, dispositivo autoinyector o supositorio para administración mediante medio orales, intranasales, sublinguales, intraoculares, transelemitos, parenterales, rectales, vaginales, y medios de inhalación o insuflación."*

En consecuencia, la materia objeto para la cual se busca protección mediante el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de febrero de 2008, sí tiene sustento dentro de la descripción y cumple con los requisitos establecidos en el artículo 34, toda vez que aún cuando se modifica sustancialmente las reivindicaciones originales, dichas modificaciones no implican una ampliación de la divulgación contenida en la solicitud presentada y las nuevas reivindicaciones se encuentran debidamente sustentadas en la descripción de la solicitud original.

3. Claridad de la solicitud

Finalmente, el señor examinador indica en su concepto técnico que: *"Igualmente el capítulo reivindicatorio carece de claridad porque las reivindicaciones se encabezan como composición, el texto de la reivindicación hace referencia a método de tratamiento y uso, de un compuesto del estado de la técnica."*

*"Las reivindicaciones encabezadas como **"composición farmacéutica"** y que no vislumbran ninguna característica técnica de composición no son claras."*

Sobre este particular, atentamente me permito decir que el solicitante no se encuentra de acuerdo con estos argumentos, pues contrario a lo manifestado por el examinador, las composiciones de la invención, definidas en el pliego reivindicatorio son claras pues se encuentran definidas por la presencia de una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero, el cual se encuentra sustancialmente puro como se indica en las reivindicaciones dependientes.

Con relación a que el enantiómero comprendido en las composiciones farmacéuticas de la invención, va era conocido en los documentos US 3,265,728 y US 5,698,588, respetuosamente manifiesto que dicho enantiómero **no es el objeto de la solicitud**, como al parecer lo entiende el examinador, el mencionado compuesto hace parte de la composición farmacéutica que es un objeto considerado dentro del alcance de la invención en estudio.

4. Solicito atentamente a ese despacho tener en cuenta los argumentos anteriormente expuestos y proseguir con la evaluación de los requisitos de patentabilidad del juego de reivindicaciones presentado el 13 de febrero de 2008 que no amplían la materia contenida en la solicitud en estudio como fue originalmente presentada.

5. Con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*" y "*(...) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*", respectivamente (el subrayado es nuestro), pido atentamente a ese Despacho se me de traslado de otro examen de fondo si el examinador tuviera dudas a cerca de la claridad o las modificaciones de la solicitud.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P.No. 68228
Cód.5376

139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,859
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-008673- -00014-0000

Fecha: 2009-01-22 10:33:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

9
2524
(P-1525)

140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,711
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-008673- -00014-0000

Fecha: 2009-01-22 10:33:21 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

47 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,710

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-008673- -00014-0000

Fecha: 2009-01-22 10:33:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

142

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 2,758

FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-008673- -00014-0000

Fecha: 2009-01-22 10:33:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
TOTAL :			\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

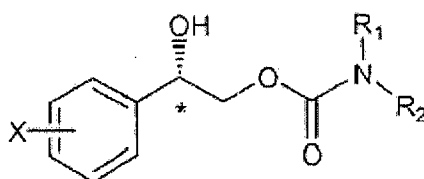
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

109
12

REIVINDICACIONES

1. Una composición para prevenir o tratar dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de migraña, caracterizada porque comprende una cantidad de 90% o más de un enantiómero de la fórmula (I):



Formula (I)

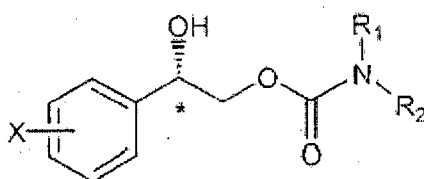
en donde

fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo de uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientes entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano); y

un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición para prevenir o tratar dolor neuropático caracterizada porque comprende una cantidad de 90% o más de un enantiómero de la fórmula (I):



Formula (I)

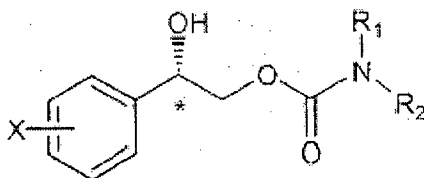
en donde

- 5 fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y,

- 10 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo de uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientes entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y
- 15 ciano),

el cual se encuentra junto con un portador farmacéuticamente aceptable

3. Una composición para prevenir o tratar dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña caracterizada porque comprende una cantidad de 90% o más de un
- 20 enantiómero de la fórmula (I):



Formula (I)

en donde

fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno
independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro,
5 bromo y yodo; y,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por
hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo de
uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con fenilo (en
10 donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados
independientes entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro
átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y
ciano); y

un portador farmacéuticamente aceptable

4. La composición de la reivindicación 1, en donde X es cloro.

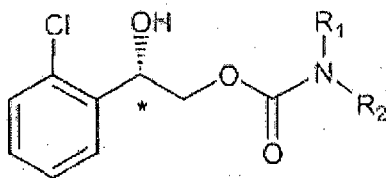
5. La composición de la reivindicación 1 en donde X está sustituido en la posición
orto del anillo fenilo.

6. La composición de la reivindicación 1 en donde R_1 y R_2 se seleccionan de hidrógeno.

7. La composición de la reivindicación 1 en donde un enantiómero de Fórmula (I) predomina hasta el grado de 90% o mayor.

8. La composición de la reivindicación 1 en donde un enantiómero de Fórmula (I) predomina hasta el grado de 98% o mayor.

9. La composición de la reivindicación 1, en donde un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la Fórmula (Ia) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la Fórmula (I):



Fórmula (Ia)

en donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde el alquilo de uno a cuatro átomos de carbono está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).

el cual se encuentra junto con un portador farmacéuticamente aceptable

10. La composición de la reivindicación 9 en donde R_1 y R_2 se seleccionan de hidrógeno.

5

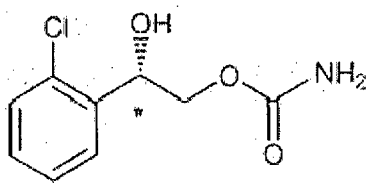
11. La composición de la reivindicación 9 en donde un enantiómero de Fórmula (Ia) predomina hasta el grado de 90% o mayor.

12. La composición de la reivindicación 9 en donde un enantiómero de Fórmula (Ia) predomina hasta el grado de 98% o mayor.

10

13. La composición de la reivindicación 1 en donde el enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina:

15



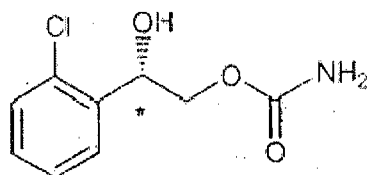
Formula (Ib)

14. La composición de la reivindicación 13 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de 90% o mayor.

20

15. La composición de la reivindicación 13 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de 98% o mayor.

16. La composición de la reivindicación 2 en donde el enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina:



Formula (Ib)

17. La composición de la reivindicación 16 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de 90% o mayor.

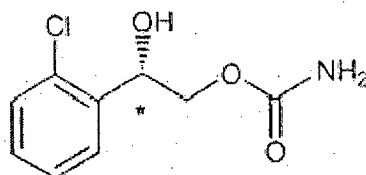
18. La composición de la reivindicación 16 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de 98% o mayor.

19. La composición de la reivindicación 2 en donde el dolor neuropático resulta de condiciones crónicas o debilitantes.

20. La composición de la reivindicación 16 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es desde 0,01 mg/kg/dosis hasta 100 mg/Kg/dosis.

149

21. La composición de la reivindicación 3 en donde el enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina:



Formula (Ib)

5

22. La composición de la reivindicación 21 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de 90% o mayor.

10 23. La composición de la reivindicación 21 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de 98% o mayor.

15 24. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición es una composición para retardar o demorar la progresión de dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomine el enantiómero de la fórmula (I).

20 25. La composición de la reivindicación 24 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es desde 0.01 mg/Kg/dosis hasta 100 mg/kg/dosis.

19

46

1

3,265,728

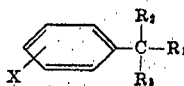
SUBSTITUTED PHENETHYL CARBAMATES
Charles D. Bossinger, Kankakee, and Kelley G. Taylor,
Decatur, Ill., assignors to Armour Pharmaceutical Com-
pany, Chicago, Ill., a corporation of Delaware
No Drawing. Filed July 18, 1962; Ser. No. 210,818
12 Claims. (Cl. 260-482)

This application is a continuation-in-part of copend-
ing application Serial No. 729,554, filed April 21, 1958,
and of Serial No. 38,763, filed June 27, 1960, now aban-
doned. Application Serial No. 38,763 was a continua-
tion-in-part of application Serial No. 729,553, filed April
21, 1958, now abandoned, and applications Serial Nos.
729,553 and 729,554 were continuations-in-part of par-
ent application Serial No. 554,132, filed December 20,
1955, now abandoned.

This invention relates to certain substituted carbamate
compounds and to a method of treating the central nerv-
ous system by administering these compounds. The novel
compounds of this invention can be classified generally
as substituted phenyl alkyl carbamate compounds.

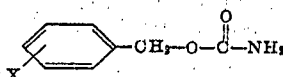
It is an object of this invention to provide substituted
phenyl carbamate compounds for use in treating the cen-
tral nervous system which exhibit special and distinctive
properties and/or combinations of properties, including
tranquilization, sedation, and muscle relaxation. Further
objects and advantages will be indicated in the following
detailed specification.

The substituted phenyl carbamate compounds which
are useful in the treatment of the central nervous sys-
tem in accordance with the present invention are char-
acterized by the following structural formula:



In the foregoing formula, R₁ is either carbamate or alkyl
carbamate containing from 1 to 3 carbons in the alkyl
group, and R₂ is either alkyl or hydroxy alkyl contain-
ing from 1 to 2 carbons. R₂ can also be hydrogen or
hydroxy. R₃ is either hydrogen or alkyl containing from
1 to 2 carbons. X can be halogen, methyl, methoxy,
phenyl, nitro, or amino. For example, the substituted
phenyl may comprise p-nitrophenyl, p-bromophenyl, p-
chlorophenyl, o-methoxyphenyl, m-methylphenyl, o-chlo-
rophenyl, p-aminophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,6-dichlo-
rophenyl, o-aminophenyl, o-fluorophenyl, p-biphenyl, 3,4-
dichlorophenyl, o-tri fluoromethylbenzyl, pentachloro-
benzyl, p-nitrobenzyl, m-nitrobenzyl, o-nitrobenzyl, m-
methoxybenzyl, p-methoxybenzyl, p-fluorobenzyl, p-phen-
ylbenzyl, etc.

With respect to the above formula, one preferred sub-
class of compounds is obtained where R₁ is carbamate,
and R₂ and R₃ are hydrogen. These compounds are char-
acterized by the structural formula:

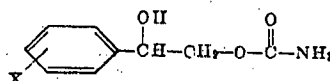


Specific examples of compounds coming within the sub-
class represented by the above formula are: o-chloro-
benzyl carbamate, 2,6-dichlorobenzyl carbamate, o-meth-
ylbenzyl carbamate, o-tri fluoromethylbenzyl carbamate,
pentachlorobenzyl carbamate, p-nitrobenzyl carbamate,
m-nitrobenzyl carbamate, o-nitrobenzyl carbamate, o-
methoxybenzyl carbamate, m-methoxybenzyl carbamate,
p-methoxybenzyl carbamate, p-fluorobenzyl carbamate,
p-chlorobenzyl carbamate, 2,4-dichlorobenzyl carbamate,
m-chlorobenzyl carbamate, etc.

Again referring to the generic formula set out first

2

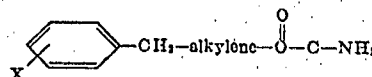
above, another sub-class of compounds is obtained when
R₁ is methyl carbamate, R₂ is hydroxy and R₃ is hydro-
gen. These compounds are represented by the following
structural formula:



Examples of compounds coming within this sub-class are:

- 2-hydroxy-2-(p-nitrophenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-(p-bromophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(p-chlorophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-hydroxy-2-(o-methoxyphenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-hydroxy-2-(o-methylphenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-hydroxy-2-(m-methylphenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-(o-chlorophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(p-aminophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(2,6-dichlorophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(o-aminophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(o-fluorophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(p-biphenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate,
- 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate, etc.

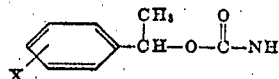
Referring again to the generic formula first set out
above, still another sub-class of compounds is obtained
when R₁ is alkylene carbamate wherein the alkylene car-
bonyl contains from 1 to 3 carbons, and R₂ and R₃ are hydrogen.
These compounds are represented by the following struc-
tural formula:



Specific examples of compounds coming within this sub-
class are:

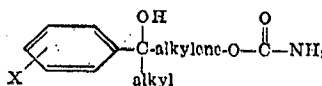
- 2-(p-chlorophenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-(o-chlorophenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-(2,6-dichlorophenyl)-1-ethyl carbamate,
- 2-(p-methoxyphenyl)-1-ethyl carbamate, etc.

Still another sub-class of compounds is obtained when
R₁ is carbamate, R₂ is methyl, and R₃ is hydrogen, ref-
erring again to the generic formula set out first above.
These compounds can be represented by the following
structural formula:



Specific examples of compounds coming within this sub-
class are: 1-(o-chlorophenyl)-1-ethyl carbamate, α-
methyl-p-phenylbenzyl carbamate, 2,6-dichloro-α-methyl-
benzyl carbamate, etc.

A preferred sub-class of compounds is obtained when
R₁ is alkylene carbamate, the alkylene containing from
1 to 3 carbon atoms, R₂ is hydroxy, and R₃ is alkyl con-
taining from 1 to 3 carbons. These compounds are rep-
resented by the following structural formula:



Specific examples of compounds coming within this sub-
class are:

- 2-(p-chlorophenyl)-2-hydroxy butyl carbamate,
- 2-(o-chlorophenyl)-2-hydroxy butyl carbamate,
- 2-(2,6-dichlorophenyl)-2-hydroxy butyl carbamate,
- 2-(o-methoxyphenyl)-2-hydroxy butyl carbamate,

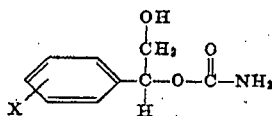
3

- 2-(p-bromophenyl)-2-hydroxy butyl carbamate,
 2-(o-nitrobenzyl)-2-hydroxy butyl carbamate,
 4-(p-chlorophenyl)-4-hydroxy hexyl-3-carbamate, and
 2-(o-chlorophenyl)-4-hydroxy hexyl-3-carbamate.

A closely related group of compounds is obtained when hydrogen is substituted for the alkyl group in the formula last set out above. Specific examples of such compounds are:

- 1-(p-chlorophenyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate,
 1-(o-chlorophenyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate,
 1-(2,6-dichlorophenyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate,
 1-(o-methoxy-phenyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate,
 1-(p-bromophenyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate,
 1-(o-nitrobenzyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate,
 1-(p-chlorophenyl)-1-hydroxy pentyl-2-carbamate, and
 1-(o-chlorophenyl)-1-hydroxy butyl-2-carbamate.

Another sub-class of compounds is represented by the following structural formula:



Specific examples of such compounds are:

- 1-(p-bromophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate,
 1-(p-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate,
 1-(o-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate, and
 2-hydroxy-1-(o-methoxyphenyl)ethyl carbamate.

In all of the foregoing sub-generic formulas, the letter X has the same meaning ascribed to it in the generic formula set out first above. It will be further understood that X is not limited to a single substituent group, as illustrated by many of the foregoing specific compounds.

Many if not all of the foregoing compounds can be prepared by the process described in copending application Serial No. 161,739, filed December 22, 1961, now abandoned. In that process the first step is the preparation of an organic cyclic carbonate from which the desired carbamate compound can be obtained. The cyclic carbonate can be made by dissolving a substituted phenyl ethane diol in a dialkyl carbonate and heating this reaction mixture to evaporate the hydroxy alkyl reaction by-product. This leaves the organic cyclic carbonate reaction product as the residue. If desired, an alkali catalyst may be used. The cyclic intermediate is a substituted 4-phenyl ethylene carbonate, which is preferably reacted with ammonia to split the carbonate ring and form the desired carbamate. This procedure is described in greater detail in the cited application Serial No. 161,739.

Other processes can be used to prepare the substituted phenyl carbamates. In one such procedure, a 1,2-glycol is converted to the corresponding carbonate, and the carbonate is subjected to an ammonolysis to obtain the desired carbamate. This process was described in prior application Serial No. 816,700, filed May 29, 1959, now U. S. Patent No. 3,066,164. Preferably, a 1,2-glycol is condensed with a halo-formic ester to obtain an acyclic carbonate which is then subjected to ammonolysis to obtain the monocarbamate. Since the particular process for preparing the carbamate compounds does not form a part of the present invention, it is not believed it will be necessary to further describe such processes herein, except that the preparation of specific carbamate compounds will be subsequently illustrated.

In utilizing the compounds of this invention for central nervous system treatment it is preferred to administer the compounds orally. Since the compounds are well-absorbed orally, it will usually not be necessary to resort to parenteral administration. For oral administration, it is preferred to combine the carbamate compound with a pharmaceutical carrier. The proportions of the carrier and carbamate compound are not critical, and they vary

4

considerably depending whether the composition is to be filled into capsules or formed into tablets. In tableting, it will usually be desirable to employ at least as much of the pharmaceutical carrier as the carbamate compound. Various edible pharmaceutical carriers, or mixtures thereof can be used. For example, a mixture of lactose, dibasic calcium phosphate, and cornstarch is suitable. Additional ingredients can be included, such as lubricants like magnesium stearate.

- When administering the compounds of this invention orally for central nervous system treatment, the total daily dose will usually fall within the range from 400 to 2000 milligrams of the carbamate compound per 24 hour period. Typically, the daily dose will range from 600 to 1600 milligrams. In some cases, it may sometimes be desirable to administer as much as 2400 milligrams per day. In practicing the method of this invention, it will therefore be convenient to have the carbamate compound combined with a pharmaceutical carrier and prepared in tablets or other dosage unit form. Each tablet or dosage unit can contain from 50 to 600 milligrams of the carbamate compound. For example, tablets containing 200 milligrams of the carbamate compound can be administered either 1 tablet three times a day to achieve a daily dose of 600 milligrams or up to 2 tablets four times a day to achieve a daily dose of 1600 milligrams.

The present invention is further illustrated by the following specific examples.

Example 1

- 1-(p-chlorophenyl)-1,2-butanediol 20 g. (0.1 mole), diethyl carbonate 12.1 ml. (0.1 mole), and potassium carbonate 0.1 g. were mixed in a round-bottomed flask fitted with a Vigreux column. The reaction mixture was heated with an oil bath at approximately 150° C. The ethanol which was formed during the reaction was distilled. After the theoretical amount of ethanol was removed, the diethyl carbonate, if any, was distilled under reduced pressure. The residue, when cooled to room temperature, was put into 300 ml. of methanol saturated with ammonia at 0° C. Occasional shaking was necessary to facilitate solution. The reaction mixture was left standing at room temperature overnight. The ammoniacal solution was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The product was dried by azeotropic distillation with benzene. After benzene was removed, a slightly yellow semisolid was obtained. It was triturated with CCl₄ to give a white solid, 9.3 g. The solid was recrystallized twice from CCl₄ to crystals, 6.2 g. of 1-(p-chlorophenyl)-1-hydroxy-2-butyl carbamate.

Example 2

- 2-(p-biphenyl)-1,2-butanediol 24.2 g. (0.1 mole), diethyl carbonate 12.1 ml. (0.1 mole), and potassium carbonate 0.1 g. were mixed in a round-bottomed flask fitted with a Vigreux column. The reaction mixture was heated with an oil bath at approximately 150° C. The ethanol which was formed during the reaction was distilled. After the theoretical amount of ethanol was removed, the diethyl carbonate, if any, was distilled under reduced pressure.

- The residue, when cooled to room temperature, was put into 300 ml. of methanol saturated with ammonia at 0° C. Occasional shaking was necessary to facilitate solution. The reaction mixture was left standing at room temperature overnight. The ammoniacal solution was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The product was dried by azeotropic distillation with benzene. After benzene was removed, a yellow semi-solid was obtained. It was triturated with benzene to give a solid, 13.6 g. It was twice recrystallized to give crystals 10.5 g. of 2-(p-biphenyl)-2-hydroxybutyl carbamate.

5

Example 3

To α -methyl-p-phenylbenzyl alcohol, 19.8 g. (0.1 mole) in 40 ml. of pyridine was added slowly with stirring 15.6 g. of phenyl chloroformate (0.1 mole). After addition was completed, stirring was continued for three hours at room temperature. The reaction mixture was then decomposed by adding 100 ml. of cold water at ice bath temperature. The solid suspension originally present in pyridine dissolved and a white solid precipitated out again. It was isolated by suction filtration and air dried over night.

This solid was placed in 250 ml. of anhydrous methanol saturated with ammonia in the cold. Occasional shaking was necessary to facilitate solution. The reaction mixture was left standing over night.

The methanolic solution was filtered and concentrated under reduced pressure. A solid residue was obtained. It was washed with 4% NaOH thoroughly several times, filtered, and air dried. The crude product, 10.1 g., was recrystallized from benzene twice and then ethyl acetate, to give white crystals 2.5 g., M.P. 179–180.5° of α -methyl-p-phenylbenzyl carbamate.

Example 4

To 13.4 g. of ethyl carbamate (0.15 mole) in a round-bottomed flask fitted with a distillation setup were added 28.7 g. of 2-(2,6-dichlorophenyl) ethyl alcohol (0.15 mole) and 75 ml. of toluene. The system was heated so that water was driven off with toluene as an azeotrope. The reaction mixture was left to cool slightly. Aluminum isopropylate, 0.75 g. was then added. The oil bath was kept at 145–155°. An azeotropic mixture of toluene and ethanol was distilled. Distillation was stopped when the head temperature dropped to 55°.

After toluene was removed under reduced pressure, a solid residue was obtained. It was dissolved in a minimum amount of hot chloroform and filtered off any insoluble material. After the filtrate was cooled down to room temperature, white needles formed and isolated by suction filtration. It was recrystallized from benzene to give needles, 12.3 g., M.P. 160.5–162.5°, yield 35.0%, of 2-(2,6-dichlorophenyl)ethyl carbamate.

Example 5

To 17.8 g. of ethyl carbamate (0.2 mole) in a round-bottomed flask fitted with a distillation setup were added 24.4 g. of *o*-methylbenzyl alcohol (0.2 mole) and 100 ml. of toluene. The system was heated so that water was driven off with toluene as an azeotrope. The reaction mixture was left to cool slightly. Aluminum isopropylate, 1.0 g., was then added. The oil bath was kept at 145–155°. An azeotropic mixture of toluene and ethanol was distilled. Distillation was stopped when the head temperature dropped to 55°.

After toluene was removed under reduced pressure, a solid residue was obtained. It was dissolved in hot chloroform and filtered off any insoluble material. The filtrate was concentrated under reduced pressure leaving a solid residue. It was recrystallized from carbon tetrachloride three times to give crystals, 12.6 g., M.P. 88–90°, yield 38.1%, of *o*-methylbenzyl carbamate.

Example 6

To 17.8 g. of ethyl carbamate (0.2 mole) in a round-bottomed flask fitted with a distillation setup were added 28.5 g. of *o*-chlorobenzyl alcohol (0.2 mole) and 75 ml. of toluene. The system was heated so that water was driven off with toluene as an azeotrope. The reaction mixture was left to cool slightly. Aluminum isopropylate, 1.5 g., was then added. The oil bath was kept at 145–155°. An azeotropic mixture of toluene and ethanol was distilled. Distillation was stopped when the head temperature dropped to 55°.

After toluene was removed under reduced pressure, a slightly yellow solid residue was obtained. The residue

6

was twice recrystallized from carbon tetrachloride to give crystals 16.7 g., M.P. 97–99°, yield 45.0%, of *o*-chlorobenzyl carbamate.

Example 7

p-Bromostyrene glycol 22 g. (0.1 mole) and 200 ml. of benzene were placed in a three-necked flask equipped in the usual manner. While stirring, 18 g. of phosgene in 110 ml. of benzene was added slowly in approximately 10 minutes. After an additional 50 minutes of stirring, 18 g. of diethyl aniline in 50 ml. of benzene was added. The reaction became exothermic when half of the diethylaniline was added. A cold water bath was used during the rest of the addition.

After an hour of stirring, the benzene solution was washed once with 250 ml. of cold water. It was then added to 180 ml. of 30% NH_4OH in the cold. The reaction mixture was stirred for two hours. A white solid was isolated by filtration and air dried. The product weighed 18.5 g. and had a melting range of 68–140° (I). After standing for three days, a second crop of solid (II) was isolated from the water-benzene filtrate. (II) weighed 3.6 g., M.P. 158–161°. It was recrystallized from chloroform to give crystals 3.18 g., M.P. 162–164° of 2-(*p*-bromophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate.

(I) was dissolved in hot water, filtered, allowed to cool, and left standing for five hours. An oil precipitated out and solidified on standing. The solid (III) was isolated by filtration. It weighed 9.4 g., M.P. 86–123°. (III) was dissolved in CHCl_3 . After chilling in an ice bath, a powdery material, 2.16 g., M.P. 154–159°, was obtained. The filtrate was concentrated to a volume of 125 ml. After chilling in an ice bath, crystals (IV) 4.12 g., M.P. 70–73°, were isolated. (IV) was dissolved in 450 ml. of benzene on the steam bath. After standing at room temperature overnight, clusters of crystals, 1-(*p*-bromophenyl)-2-hydroxy-1-ethyl carbamate 1.4 g., M.P. 99–101°, was obtained.

Example 8

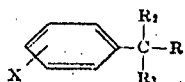
Tablets for oral administration can be prepared from *o*-chlorobenzyl carbamate as follows: The compound is combined with a mixed pharmaceutical carrier in the ratio of 2 parts by weight of the carbamate compound per 3 parts of the pharmaceutical carrier. The mixed carrier contains dibasic calcium phosphate as the principal ingredient together with smaller amounts of lactose and 1 part of cornstarch. A small amount of magnesium stearate is also included.

The carbamate compound, the calcium phosphate, the lactose, and part of the magnesium stearate are blended and dry mixed until a uniform composition was obtained. This is formed into firm slugs no greater than 1/4 inch thick. The slugs are then put through an oscillating granulator equipped with a 10 mesh screen. The cornstarch and a little more magnesium stearate is added at intervals while the slugs were being sized. The granulation is blended in a drum tumbler for 30 minutes. Following this, the granulation is compressed into tablets of 500 mg. per tablet containing 200 milligrams of the carbamate compound. This preparation acts on the central nervous system and lowers body temperature.

While in the foregoing specification, this invention has been described in relation to certain preferred embodiments, and many details have been set forth for purpose of illustration, it will be apparent to those skilled in the art that the invention is susceptible to additional embodiments, and that certain of the details set forth herein can be varied considerably without departing from the basic principles of the invention.

We claim:

1. Substituted phenyl alkyl carbamate compounds having the structural formula



7

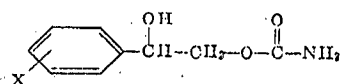
wherein R_1 selected from the class consisting of carbamate and methylene carbamate, R_2 is selected from the class consisting of alkyl containing from 1 to 2 carbons, hydroxy alkyl containing from 1 to 2 carbons, hydroxy, and hydrogen, and R_3 is selected from the class consisting of hydrogen and alkyl containing from 1 to 2 carbons, and X is selected from the class consisting of halogen, methyl, methoxy, phenyl, nitro, and amino.

2. The carbamate compounds of claim 1 wherein R_1 is carbamate, and R_2 and R_3 are hydrogen.

3. The carbamate compounds of claim 1 wherein R_1 is carbamate, R_2 is hydroxymethyl, and R_3 is hydrogen.

4. The carbamate compounds of claim 1 wherein R_1 is methylene carbamate, R_2 is hydroxy, and R_3 is alkyl containing 1 to 2 carbons.

5. Substituted phenyl alkyl carbamates having the structure



wherein X is selected from the class consisting of halogen, methyl, methoxy, nitro, phenyl and amino.

6. 2-(halophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate.

7. 2-(nitrophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate.

8. 2-(aminophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate.

8

9. 2-(alkoxyphenyl)-2-hydroxyethyl carbamate wherein said alkoxy is a lower alkoxy.

10. 2-(chlorophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate.

11. 2-(bromophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate.

12. 2-(alkylphenyl)-2-hydroxyethyl carbamate wherein said alkyl is a lower alkyl.

References Cited by the Examiner

UNITED STATES PATENTS

10	2,197,479	4/1940	Meigs	260—482
	2,627,524	2/1953	Malkemus	260—482
	2,878,158	3/1959	Stuehmer	260—482
	2,890,984	6/1959	Sahyun	167—65
15	2,967,880	1/1961	Finke	260—482
	3,036,954	5/1962	Robbins	167—65

FOREIGN PATENTS

20	230,632	10/1958	Australia.
	1,132,914	7/1962	Germany.

OTHER REFERENCES

Mills, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 96, pp. 100—102 (1957).

25 LORRAINE E. WEINBERGER, *Primary Examiner*.

M. O. WOLK, LEON ZITVER, *Examiners*.

P. SABATINE, D. P. CLARKE, R. K. JACKSON,
Assistant Examiners.